

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Volker Becker)

Einfluß von Dipropylnitrosamin auf das exokrine Pankreas des Syrischen Goldhamsters

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen.
Kernflächenbestimmung *

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Markus Becker
aus Bremen

1981

* Mit dankenswerter Unterstützung der Sanderforschung

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Volker Becker)

Einfluß von Dipropylnitrosamin auf das exokrine Pankreas des Syrischen Goldhamsters

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen.
Kernflächenbestimmung *

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Markus Becker
aus Bremen

* Mit dankenswerter Unterstützung der Sanderforschung

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Priv.-Doz. Dr. K. Richter
Korreferent: Prof. Dr. V. Becker
Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1981

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	2
2.1. Operationsmethode	3
2.2. Gewebeentnahme	4
2.3. Elektronenmikroskopische Bearbeitung	4
2.3.1. Herstellen der Semidünnschnitte	6
2.3.2. Herstellen der Ultradünnschnitte	6
2.4. Lichtmikroskopische Bearbeitung	7
2.5. Kernflächenbestimmung	7
2.6. Versuchsdauer	8
3. Ergebnisse	14
3.1. Makroskopische Befunde	14
3.2. Lichtmikroskopische Befunde	21
3.3. Elektronenmikroskopische Befunde	65
3.4. Ergebnisse der Kernflächenbestimmung	90
4. Diskussion	107
4.1. Krebstheorien	107
4.2. Nitrosamine	116
4.2.1. Dipropylnitrosamin	116

	Seite
4.3. Effekte von Nitrosaminapplikation in Versuchstieren	117
4.3.1. Effekte von Dipropylnitrosamin in Versuchstieren	118
4.4. Wirkungsweise von Nitrosaminen	119
4.5. Diskussion eigener Ergebnisse	124
4.5.1. Pankreasveränderungen	124
4.5.2. Lungenveränderungen	131
4.5.3. Weitere Organveränderungen	132
5. Zusammenfassung	134
6. Literaturübersicht	138

1. EINLEITUNG

Zahlreiche Substanzen von unterschiedlicher chemischer Beschaffenheit und mit divergenten physikalischen Eigenschaften wirken in Abhängigkeit von Dosis, Wirkungsort und Wirkungsart karzinogen. Unter diesen Stoffgruppen nehmen Nitrosaminverbindungen insofern eine Sonderstellung ein, als ihre karzinogene Wirkung durch geringfügige Veränderungen ihrer chemischen Zusammensetzung erheblich variiert werden kann, und sie gleichzeitig bei verschiedenen Versuchstieren unterschiedliche Veränderungen in den einzelnen Organen hervorzurufen vermögen. In der vorliegenden Arbeit sollen die morphologisch sichtbaren Frühveränderungen des exokrinen Pankreas des Syrischen Goldhamsters nach Verabfolgung von Dipropylnitrosamin untersucht werden. Das Nitrosamin wurde den Versuchstieren in den Ductus pancreaticus, subserös des Pankreas und intraperitoneal appliziert. Die Versuchsdauer betrug 2 Minuten bis 8 Monate.

2. MATERIAL UND METHODE

Als Versuchstiere verwendeten wir 108 weibliche Syrische Goldhamster aus den Zuchtanstalten Fritz Ziebarth, 8531 Deutenheim, und dem Zentralinstitut für Versuchstierzucht, 3000 Hannover. Sie wurden zu zweit in Kunststoffkäfigen ($30 \times 20 \times 20 \text{ cm}^3$) auf Altromil^R-Einstreu bei normalem Tag-Nacht-Rhythmus gehalten. Wir ernährten sie mit Vitakraft-Hamsterfutter (Reg.-Nr. FM 226/69) und Leitungswasser aus Plastiksaugflaschen. Beides stand nach Belieben zur Verfügung.

Die Hamster wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I:

Diese Tiere erhielten Dipropylnitrosamin (syn. N-Nitrosodipropylnitrosamin) in Aqua pro injectione gelöst. Das Dipropylnitrosamin (rein) bezogen wir von der Firma "Serva Feinbiochemika", Heidelberg. Daraus stellten wir eine 1%ige Injektionslösung her.

Gruppe I. bestand aus folgenden Untergruppen:

Gruppe I.1. (33 Tiere): Sie bekamen das Nitrosamin intraduktal verabreicht.

Gruppe I.2. (16 Tiere): Sie bekamen das Nitrosamin subserös des Pankreas appliziert.

Die Versuchstiergruppen I.1. und I.2. wurden nach der unten aufgeführten Methode operiert und erhielten eine einmalige Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht.

Gruppe I.3. (intraperitoneale Applikation) unterteilten wir weiter:

Die Gruppen I.3.1. (2 Tiere) und I.3.2. (9 Tiere) erhielten 10 mg/kg KG einmal wöchentlich bzw. einmal monatlich, I.3.3. (10 Tiere) 20 mg/kg KG einmal wöchentlich, und Gruppe I.3.4. (15 Tiere) wurde mit 40 mg/kg KG zweimal wöchentlich behandelt.

5 Hamster bekamen zu Kontrollzwecken die entsprechende Injektionsmenge reines Aqua pro inj. einmal wöchentlich intraperitoneal verabreicht (Kontrollgruppe I).

Gruppe II:

(1%ige Dipropylnitrosaminlösung in Olivenöl).

Die 7 Tiere erhielten zweimal wöchentlich eine Injektion von 20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin intraperitoneal.

3 weitere Hamster bekamen zu Kontrollzwecken die entsprechende Menge reines Olivenöl ebenfalls zweimal wöchentlich intraperitoneal gespritzt (Kontrollgruppe II).

Gruppe III:

Außerdem wurden 4 Tiere mit 1 g/kg KG Dipropylnitrosamin intraperitoneal behandelt und ein Hamster mit der gleichen Dosis intraduktal.

Drei Hamster blieben zum Vergleich ohne jegliche Behandlung.

2.1. Operationsmethode

Bei der Operation der Tiere, denen Dipropylnitrosamin direkt in den Ductus pancreaticus und subserös des Pankreas gespritzt wurde, gingen wir halbsteril vor. Die Instrumente wurden in 70%igem Äthanol aufbewahrt. Die Tiere wurden mit 50 mg/kg KG Evipan^R-Natrium (Hexobarbital) in einer Konzentration von 100 g/l intraperitoneal narkotisiert. Bei Bedarf mußte die Dosis erhöht werden. Nach Rasur des Bauches streckten wir sie mit Hilfe von vier Gummibändern, die an die Extremitäten geknotet wurden, rücklings auf eine Korkplatte.

Die Bauchdecke wurde mehrmals mit Sterilium^R abgespült und die Bauchhöhle durch einen etwa 1,5 cm langen Medianschnitt vom Xiphoid abwärts eröffnet. Wir suchten die Einmündung des Ductus pancreaticus ins Duodenum auf. Mit einer gummigeschützten chirurgischen Klemme wurde die Leberpforte abgeklemmt. Bei Gruppe I.2. injizierten wir die oben aufgeführte Menge Lösung unter das viszerale Peritoneum. Bei der anderen Gruppe punktierten wir den Ductus pancreaticus und injizierten vorsichtig die oben angeführte Menge des Nitrosamins. Die Injektion erfolgte mit einer 1-ml-Spritze (Tuberkulinspritze), an der über eine ca. 10 cm lange flexible Verlängerung (Fahrradventilgummi) eine Kanüle (Nr. 12) befestigt war. Darauf wurde die Leberpforte wieder freigegeben und die Bauchdecken in zwei Schichten vernäht. Bis zum Erwachen aus der Narkose standen die Hamster unter Aufsicht.

2.2. Gewebeentnahme

Nach tiefer Äthernarkose wurde die Bauchhöhle eröffnet und durch Injektion von Glutaraldehyd (2,5%ig) in den Ductus pancreaticus das Pankreas intravital fixiert und Gewebeproben für die elektronenmikroskopische und lichtmikroskopische Bearbeitung entnommen.

2.3. Elektronenmikroskopische Bearbeitung

Aus Pankreaskopf und -schwanz wird jeweils ein kleines Gewebstück entnommen, mit einer Rasierklinge in Blöckchen von ca. 1 mm Kantenlänge zerschnitten und für zwei

Stunden in 2,5%igem Glutaraldehyd im Kühlschrank fixiert. Die so fixierten Blöckchen werden zweimal in Millonigpuffer (Phosphatpuffer mit einem pH von 7,3 - 7,6) gespült. Darauf folgt die Postfixation in 1%iger Osmiumtetroxidlösung für zwei Stunden und ein erneutes Auswaschen in Millonigpuffer (ca. 10 Minuten). Die Gewebstücke werden in einer aufsteigenden Acetonreihe entwässert und zwar jeweils 10 Minuten in 30, 50, 70, 80, 90, 95 und viermal in 100%igem Aceton. Davon sind die letzten zwei Portionen wasserfrei. Nach dem 70%igen Aceton werden die Blöckchen für eine Stunde zur Blockkontrastierung in eine gesättigte Uranylacetatlösung (Uranylacetat in 70%igem Aceton) gelegt, dann die Reihe mit 70%igem Aceton fortgesetzt.

Eponherstellung:

13 ml Stammlösung A (5 ml Epon 812 + 8 ml Härter DDSA) und 15 ml Stammlösung B (8 ml Epon 812 + 7 ml Härter MNA) mit 18 Tropfen Beschleuniger werden bei Zimmertemperatur gut gemischt.

Die fertige Eponlösung wird im Verhältnis 1:1 mit 100%igem Aceton gemischt und den Gewebblöcken zugegeben. Nach 30 Minuten werden die Blöckchen für mindestens 30 weitere Minuten in ein Epon-Aceton-Gemisch (Verhältnis 3:1) gegeben. Danach zweimal reines Epon für jeweils eine halbe Stunde. Die Gewebstücke werden dann einzeln in Gelatinekapseln in reinem Epon eingebettet und über Nacht zum Härten bei 65°C in den Brutschrank gestellt. Nach Lösung der Gelatinekapseln im Ultraschallbad sind die Blöckchen fertig eingebettet. Sie werden mit dem Trimmergerät (Reichert TM 60) pyramidenstumpfförmig angetrimmt.

2.3.1. Herstellen der Semidünnschnitte

Nach dem Schneiden mit dem Glasmesser (Schnittdicke 1 - 2 μ m) werden die Schnitte in 10%iger Acetonlösung aufgefangen und in 10%ige Acetonlösung auf einen Objektträger übertragen. Auf einer Wärmeplatte werden die Schnitte durch vorsichtiges Verdunsten der Acetonlösung auf dem Objektträger angetrocknet. Auf der Wärmeplatte werden die Schnitte mit einem Tropfen 1%iger Toluidinblaulösung solange gefärbt, bis sich am Rand des Tropfens ein schillernder Saum zeigt. Die Schnitte werden zweimal in Leitungswasser abgespült und mit Filterpapier getrocknet, danach mit Eukitt eingedeckt.

2.3.2. Herstellen der Ultradünnschnitte

Die gewünschte Stelle des Blockes wird mit dem Glasmesser angeschnitten (Schnittdicke 200 - 500 Å) und in 10%iger Acetonlösung aufgefangen. Das Schnittband wird mit dem Kupfernetz aufgefischt und die anhaftende Flüssigkeit mit Filterpapier vorsichtig abgesogen. Kontrastiert wird 20 Minuten mit gesättigter Uranylacetatlösung (Uranylacetat in 50%igem Alkohol) und mit 50%igem Alkohol dreimal abgespült, dann staubfrei getrocknet. Darauf 10 Minuten mit 6%iger Bleicitratlösung nachkontrastieren (1,33 g Bleicitrat in 15 ml Aqua bidest. + 8 ml 1 n NaOH + 1,76 g Na-Citrat in 15 ml Aqua bidest. mit Aqua bidest. auf 50 ml aufgefüllt). Die Schnitte werden dreimal in Aqua bidest. abgespült und staubfrei getrocknet.

2.4. Lichtmikroskopische Bearbeitung

Nach Entnahme der Gewebestücke für die Elektronenmikroskopie wird das narkotisierte Tier durch Entnahme des Herzens entblutet. Folgende Organe werden für die lichtmikroskopische Bearbeitung entnommen und in 10%-igem Formalin fixiert: das restliche Pankreasgewebe, Herz, Leber, Niere, Milz, Duodenum, Kolon, Kopfspeicheldrüse, Magen und Lunge. Nach der Fixation werden die Organe mehrere Stunden in Leitungswasser gespült und in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, dann in Paraplast eingebettet.

Die Schnittdicke auf dem Schlittenmikrotom beträgt $4\text{ }\mu\text{m}$. Es werden folgende Färbungen durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, Trichromfärbung nach Goldner und Masson und die PAS-Reaktion.

2.5. Kernflächenbestimmung

Die Flächen der Zellkerne der Pankreaten bestimmten wir mit dem Textur-Analyse-System (TAS) der Firma Leitz. Die Präparate wurden bei einer 320fachen Objektiv-Vergrößerung untersucht.

Zur besseren Beurteilbarkeit waren die Paraffinschnitte nur 10 Minuten in Hämalan gefärbt, um einen möglichst großen Hell-Dunkel-Kontrast zwischen Kernen und den übrigen Strukturen zu erreichen.

Innerhalb der Standardrechteckmaske bestimmten wir an fünf Stellen pro Präparat die Gesamtfläche aller Kerne und deren Anzahl. Die Maßeinheit für die Kernfläche ist "Anzahl Rasterpunkte". Aus den fünf Quotienten

$$\frac{\text{Gesamtkernfläche}}{\text{Kernanzahl}}$$
 wurde der Mittelwert errechnet, der

die mittlere Kernfläche eines Kerns in dem jeweiligen Präparat in "Anzahl Rasterpunkten" angibt. Da es nur auf einen Vergleich der Kerngrößen untereinander ankam, war diese Größenangabe genügend.

2.6. Versuchsdauer

Die Zeiten, nach denen die Hamster getötet wurden oder starben, sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt.

Gruppe I.1.: Einmalige Dosis von 10 mg/kg KG Dipropyl-nitrosamin in Aqua pro inj. intraductal.

Die Gesamtdosis beträgt 0,1 - 0,15 mg.

<u>Zeit nach Injektion</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
5 Min.	1
10 Min.	1
90 Min.	1
8 h	1
9 h	1
12 h	5
18 h	3
24 h	8
36 h	2
2 Tage	2
5 Tage	2
10 Tage	1
15 Tage	1
1 Monat	1
3 Monate	1
7 Monate	1
8 Monate	1

Insgesamt waren in Gruppe I.1. 33 Hamster.

Gruppe I.2.: Einmalige Dosis von 10 mg/kg KG Dipropyl-nitrosamin in Aqua pro inj. subserös.

Die Gesamtdosis beträgt 0,1 - 0,15 mg.

<u>Zeit nach Injektion</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
15 Min.	1
3 h	1
6 h	1
8 h	1
12 h	3
36 h	1
2 Tage	1
7 Tage	1
4 Monate	1
5 Monate	2
7 Monate	3

Insgesamt waren in Gruppe I.2. 16 Hamster.

Gruppe I.3.1.: Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intra-peritoneal. Die Tiere bekamen eine Dosis von 10 mg/kg KG einmal wöchentlich injiziert.

<u>Zeit nach 1. Injektion</u>	<u>Gesamtdosis</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
5 Monate	22,8 mg	1
8 Monate	28,8 mg	1

In dieser Gruppe waren 2 Hamster.

Gruppe I.3.2.: Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intra-peritoneal. Die Tiere bekamen eine Dosis von 10 mg/kg KG einmal wöchentlich appliziert.

<u>Zeit nach 1. Injektion</u>	<u>Gesamtdosis</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
5 Monate	7,2 mg	3
5,5 Monate	7,2 mg	1
6 Monate	8,4 mg	1
7 Monate	9,6 mg	2
8 Monate	10,8 mg	2

Diese Gruppe bestand aus 9 Hamstern.

Gruppe I.3.3.: Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intra-peritoneal. Die Tiere bekamen eine Dosis von 20 mg/kg KG einmal wöchentlich gespritzt.

<u>Zeit nach 1. Injektion</u>	<u>Gesamtdosis</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
8 Tage	2,4 mg	2
4 Wochen	12 mg	3
8 Wochen	19,2 mg	3
11 Wochen	28,8 mg	2

In dieser Gruppe waren insgesamt 10 Hamster.

Gruppe I.3.4.: Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intra-peritoneal. Die Tiere bekamen eine Dosis von 40 mg/kg KG zweimal wöchentlich gespritzt.

<u>Zeit nach 1. Injektion</u>	<u>Gesamtdosis</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
7 Tage	10 mg	2
12 Tage	20 mg	2
15 Tage	30 mg	2
4 Wochen	40 mg	2
5 Wochen	50 mg	2
6 Wochen	60 mg	2
7 Wochen	70 mg	3

In dieser Gruppe waren insgesamt 15 Hamster.

Kontrollgruppe I: Die Tiere erhielten reines Aqua pro inj. (0,3 ml) einmal wöchentlich intraperitoneal.

<u>Zeit nach 1. Injektion</u>	<u>Gesamtmenge</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
4 Wochen	1,2 ml	3
8 Wochen	2,4 ml	2

Die Kontrollgruppe bestand aus 5 Tieren.

Gruppe II: Dipropylnitrosamin in Olivenöl. Die Tiere wurden mit einer Dosis von 20 mg/kg KG zweimal wöchentlich intraperitoneal behandelt.

<u>Zeit nach 1. Injektion</u>	<u>Gesamtdosis</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
30 Stunden	2,4 mg	1
1 Woche	4,8 mg	1
2 Wochen	12 mg	1
3 Wochen	16,8 mg	2
4 Wochen	21,6 mg	2

Insgesamt waren in Gruppe II 7 Hamster.

Kontrollgruppe II: Diese Tiere bekamen zweimal wöchentlich 0,3 ml reines Olivenöl intraperitoneal verabreicht.

<u>Zeit nach 1. Injektion</u>	<u>Gesamtmenge</u>	<u>Anzahl Tiere</u>
30 h	0,2 ml	1
2 Wochen	1,5 ml	1
4 Wochen	2 ml	1

Die Kontrollgruppe II bestand aus 3 Hamstern.

Gruppe III: Ein Tier erhielt die einmalige Dosis von 100 mg (entspr. 1 g/kg KG) intraductal gespritzt. Nach 2 Minuten starb dieses Tier.

Vier Tiere bekamen die einmalige Dosis von 100 mg bzw. 1 g/kg KG Dipropylnitrosamin intraperitoneal verabreicht.

Ein Tier überlebte 5 Minuten, 2 Tiere 60 Minuten und ein Tier 70 Minuten.

Zum Vergleich wurden 3 Hamster ohne jegliche Behandlung getötet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Makroskopische Befunde

Gruppe I.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal, einmalige Injektion)

5 und 10 Minuten Versuchsdauer

Bei diesen zwei Hamstern waren alle Organe im Bauch- und Brustraum zum Zeitpunkt der Tötung makroskopisch noch völlig normal strukturiert.

90 Minuten Versuchsdauer

Das Tier hat sich durch die Pfortader verblutet. Das Duodenum und die dem Duodenum benachbarten Anteile des Pankreas waren leicht hämorrhagisch verändert. Die übrigen Bauch- und Thoraxorgane boten makroskopisch keinen auffälligen Befund.

9 Stunden Versuchsdauer

Bei der Sektion dieses Tieres fanden wir eine hämorrhagische Nekrose des Duodenum an der Einmündungsstelle des Ductus pancreaticus, dem Punktionsort der Injektion. Leber, Milz, Nieren, die übrigen Darmabschnitte, sowie die Thoraxorgane und das gesamte Pankreas boten keine pathologischen Befunde.

12 und 18 Stunden Versuchsdauer

Bei der Eröffnung fielen stark blutig durchtränkte Bauch-

speicheldrüsen auf, die aber von normaler Struktur waren. Die Duodenen waren erheblich stärker als in den vorausgehenden Tieren hämorrhagisch nekrotisch verändert. Die übrigen Abdominalorgane boten makroskopisch keine auffälligen Befunde, ebensowenig die Lunge, das Herz und die Kopfspeicheldrüse.

24 Stunden Versuchsdauer

Die Veränderungen an Pankreas und Duodenum glichen in allen acht Tieren denen der im vorangehenden Absatz beschriebenen. Bei einem Hamster war das Duodenum durch eine ausgedehnte, ca. 2 cm lange, hämorrhagische Nekrose verbacken und total verschlossen. Bei diesem Tier war der Magen stark dilatiert. An den übrigen Organen, wie Leber, Milz, Dünndarm, Dickdarm, Nieren, Herz, Lunge und Kopfspeicheldrüse keine erkennbaren pathologischen Befunde.

36 Stunden Versuchsdauer

Im Vergleich mit den nach 18 und 21 Stunden getöteten Tieren zeigte sich das gleiche Bild: blutig durchtränkte Bauchspeicheldrüse und Duodenum. Im übrigen bestanden keine makroskopischen Auffälligkeiten.

10 und 15 Tage Versuchsdauer

Bei diesen zwei Versuchstieren war eine generalisierte fibrinöse Peritonitis auffällig. Die Darmschlingen und das Pankreas waren miteinander verklebt. Die Serosa einiger Dünndarmschlingen zeigte entzündliche Gefäßinjektionen. Das Pankreas war von teigiger Konsistenz und bot strukturell keine Besonderheiten. Die übrigen Bauchorgane, sowie Thoraxorgane und die Kopfspeicheldrüse zeigten keinen pathologischen Befund.

1 Monat Versuchsdauer

Beim Eröffnen des Bauchraumes entleerten sich ca. 3 ml weißliche Flüssigkeit. Das Pankreas war kaum auffindbar, da es in seiner Konsistenz stark vermindert und es insgesamt mit den benachbarten Organen wie Magen, Duodenum, Dünndarm und Dickdarm und der lytischen Milz verbacken war. Nieren und Thoraxorgane zeigten keine pathologischen Auffälligkeiten.

3 Monate Versuchsdauer

An Pankreas, Nieren, Leber, Milz, Magen und Kolon keine auffälligen Befunde. Einige Dünndarmschlingen waren prall mit Luft gefüllt. Auch die Thoraxorgane und die Kopfspeicheldrüse zeigten ein regelrechtes Erscheinungsbild.

7 und 8 Monate Versuchsdauer

Makroskopisch waren bei diesen Tieren unter der Sektion keine unnormalen Befunde zu erheben. Auch das Pankreas und die Mündungsstelle des Ductus pancreaticus ins Duodenum wiesen keine entzündlichen, nekrotischen oder tumorartigen Veränderungen auf.

Gruppe I.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös, einmalige Injektion)

15 Minuten und 3 Stunden Versuchsdauer

Zum Zeitpunkt der Tötung boten diese zwei Hamster makroskopisch keine pathologischen Veränderungen, weder an den Thoraxorganen noch im Abdomen. Auch die Kopfspeicheldrüse war völlig normal.

6, 8, 12 und 36 Stunden Versuchsdauer

Diese insgesamt 6 Tiere, denen das Nitrosamin intraoperativ subserös des Pankreas appliziert wurde, zeigten im wesentlichen die gleichen Befunde wie die Hamster aus Gruppe I.1. mit ähnlich langer Versuchsdauer. Die Duodenen waren stark hämorrhagisch infiltriert. Bei einigen Tieren betraf diese blutige Durchtränkung auch das Pankreas. Im übrigen konnten wir im Bauchraum sowie im Thorax und an der Kopfspeicheldrüse makroskopisch keine pathologischen Veränderungen feststellen.

7 Tage Versuchsdauer

Dieses Tier hatte eine eitrige Peritonitis des gesamten Abdomens. Milz und Pankreas waren von weicher, teigiger Konsistenz. An Leber, Niere, Dünn- und Dickdarm sowie den Thoraxorganen Herz und Lunge und der Kopfspeicheldrüse zeigten sich keine makroskopischen Veränderungen.

4, 5 und 7 Monate Versuchsdauer

Alle untersuchten Organe dieser insgesamt 6 Hamster boten bei der Sektion makroskopisch keine Besonderheiten.

Gruppe I.3.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich)

5 und 8 Monate Versuchsdauer

Diese 2 Tiere, die eine Gesamtdosis von 22,8 bzw. 28,8 mg des Nitrosamins erhalten hatten, ließen bei der Sektion keine Besonderheiten erkennen. Die Pankreaten, sowie die übrigen Bauchorgane, Thoraxorgane und die Kopfspeicheldrüse waren weder entzündlich, noch in der Konsistenz oder strukturell verändert.

Gruppe I.3.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal monatlich)

5 Monate Versuchsdauer

Einer der Versuchshamster hatte im Schwanz des ansonsten normalen Pankreas ein ca. reiskorngroßes, derbes grauweißes Knötchen. Ein anderes Tier hatte am vorderen Leberrand schmutzigweiße ca. hirsekorngroße Granulationen. Abgesehen von diesen Beobachtungen konnten wir an Leber und Pankreas sowie den anderen Bauch- und Thoraxorganen und der Kopfspeicheldrüse makroskopisch nichts Pathologisches entdecken.

5 1/2, 6, 7 und 8 Monate Versuchsdauer

Diese übrigen Tiere der Gruppe mit einmal monatlicher intraperitonealer Injektion schienen bei der Organentnahme frei von krankhaften Befunden an allen untersuchten Organen einschließlich des Pankreas.

Gruppe I.3.3. (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich)

8 Tage Versuchsdauer

Bei diesen zwei Hamstern imponierten ungewöhnlich trockene Bauchhöhlen. Es fanden sich keine entzündlichen Veränderungen am Pankreas oder den übrigen Abdominalorganen. Herz, Lunge und Kopfspeicheldrüse waren ohne pathologischen Befund.

4, 8 und 11 Wochen Versuchsdauer

Die insgesamt 8 Hamster, die nach 4, 8 und 11 Wochen seziert wurden und insgesamt 12; 19,2 und 28,8 mg Nitrosamin erhalten hatten, waren makroskopisch frei von pathologischen Veränderungen im Abdomen, an Herz und Lunge und der Kopfspeicheldrüse.

Gruppe I.3.4. (40 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, zweimal wöchentlich)

1 - 7 Wochen Versuchsdauer

An diesen insgesamt 15 Hamstern, die mit Gesamtdosen von 10 - 70 mg Nitrosamin behandelt worden waren, erhoben wir bei keinem einzigen im Sektionssitus einen makroskopisch erkennbaren pathologischen Befund. Das Pankreas zeigte keinerlei entzündliche oder tumoröse Veränderungen.

Kontrollgruppe I (0,3 ml reines Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich)

Weder die nach vier Wochen noch die nach acht Wochen getöteten und seziierten Goldhamster wiesen makroskopisch am Pankreas irgendwelche pathologischen Befunde auf. Auch die übrigen Abdominal- und Thoraxorgane und die Kopfspeicheldrüse waren von regelrechter Struktur.

Gruppe II (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich)

30 Stunden Versuchsdauer

Dieses Versuchstier hatte weder am Pankreas, den anderen Bauchorganen oder dem Peritoneum, noch an Herz, Lunge und Kopfspeicheldrüse makroskopisch erkennbare Veränderungen.

1 Woche Versuchsdauer

Diffus über die Bauchhöhle verteilt fanden wir ca. hirsekorngroße Ölgranulome, die in keinem Bereich besonders massiert auftraten. Pankreas, Leber, Milz, Nieren, Magen, der gesamte Darm, Herz, Lunge und Kopfspeicheldrüse waren unauffällig.

2, 3 und 4 Wochen Versuchsdauer

Die bei den vorigen Versuchstieren aufgetretenen Ölgranulome nahmen mit längerer Versuchsdauer an Größe zu (bis zu 0,5 cm) und verschmolzen teilweise miteinander. Das Peritoneum der gesamten Bauchhöhle war befallen. Die Organe wiesen jedoch auch hier keinerlei pathologische Veränderungen auf.

Kontrollgruppe II (0,3 ml reines Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich)

Bei diesen insgesamt drei Tieren, die von 30 Stunden bis zu 4 Wochen im Versuch standen, fielen auch die oben beschriebenen Ölgranulome im Abdomen auf. Pankreas und übrige Bauchorgane, sowie Herz, Lunge und Kopfspeicheldrüse makroskopisch von regelrechter Struktur.

3.2. Lichtmikroskopische Befunde

Gruppe I.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal, einmalige Injektion)

12 Stunden Versuchsdauer

Es imponiert ein diffuses interstitielles interlobuläres Ödem und vorwiegend läppchenperiphere Abschmelzungen und Nekrosen, die zum Teil lymphogranulocytär durchsetzt und umsäumt sind. Der Sekretgranulagehalt der Acinocyten ist unterschiedlich, wobei eine deutliche lobuläre Akzentuierung des Granulagehaltes vorliegt. In einzelnen Tieren kommen Massenzellnekrosen vor mit leukozytärer Reaktion (Abb. 1), hochgradigem hämorrhagischem interstitiellem Ödem, weiten, prall blutgefüllten Gefäßen und Vesikulierung des Cytoplasmas zahlreicher Acinocyten. Verschiedentlich sind die Acinocyten innerhalb größerer Läppchenareale nur noch schattenhaft nachweisbar (Abb. 1).

Zum Teil sind die peripher abgeschmolzenen und nekrobiotischen Acinocyten zu Zellkonglomeraten zusammengelagert und weisen eine hochgradige Karyorhexis und cytoplasmatische Lyse auf.

In einzelnen Gängen stellen sich pyknotische chromatindichte Kerne bei erhaltener Kernplasmarelation (Abb. 2) neben regelrechtem Gangepithel dar.

Die Kopfspeicheldrüsen zeigen erhaltene Struktur der Acini und der Ausführungsgänge, die eingedickten, eiweißreichen, eosinrot angefärbten Inhalt innerhalb der Lumina erkennen lassen.

In der Leber finden sich einzelne intrasinusoidale neutrophile Granulocyten und geringfügig aktiviertes von Kupffer'sches Sternzellsystem.

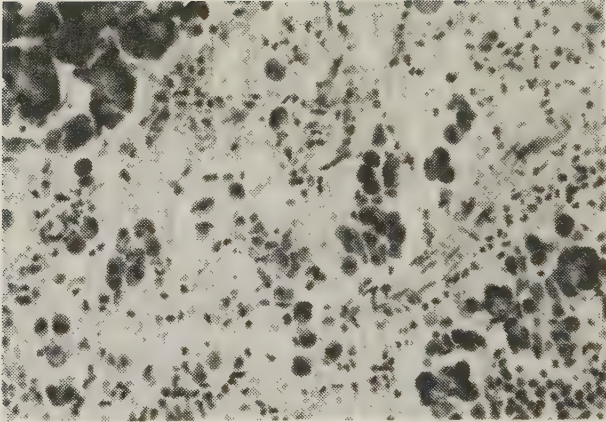


Abb. 1: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 12 Stunden.
Massenzellnekrosen ganzer Läppchen. Leichte
leukocytäre Infiltrate. Zum Teil nur noch sche-
menhafte Acinocyten. Karyorhexis und cytoplas-
matische Lysis.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 120fach

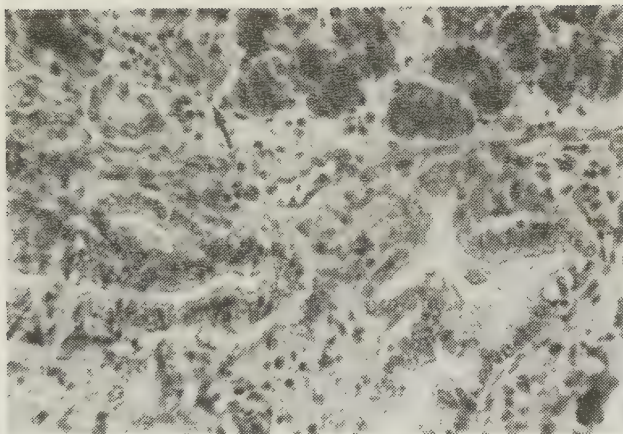


Abb. 2: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 12 Stunden.
Ungleichmäßiger Sekretgranulagehalt und cytoplas-
matische Vesikulierung von Acinocyten des exokri-
nen Pankreas. Ganganschnitte mit pyknotischen
Epithelkernen. Zwischen den Gängen und im angren-
zenden Interstitium sowie acinoperipher leichte
leukocytäre Infiltration. Am Rande eines Drüsen-
läppchens ein nekrotischer Acinus mit granulo-
cytärer Reaktion (Pfeil).
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 190fach

Die Lunge enthält erhaltene Textur, regelrecht entfaltete Alveolen, schmale Interalveolarsepten, flaches Alveolarepithel und gehörig weite, entzündungsfreie Bronchien und Bronchiolen.

Die Milz weist gering vergrößerte Follikel und akute Blutstauung sowie geringgradige lymphoretikulocytäre Verbreiterung der perifollikulären Zone auf. Einzelne peribronchiale Lymphknoten enthalten vergrößerte Lymphfollikel mit sogenannten Sternhimmelzellen und Verbreiterung der T-Zone.

Das Myokard des linken und rechten Ventrikels besteht aus normal erhaltenen Herzmuskelzellen mit erhaltener Querstreifung ohne Hinweise auf Zelluntergänge oder degenerative Veränderungen.

Die Nieren der Versuchstiere weisen eine regelrechte Schichtung von Mark und Rinde, typische Struktur der Glomerula und deren harnableitenden Tubuli, und eine geringgradige Erweiterung der venösen Blutgefäße auf.

18 und 24 Stunden Versuchsdauer

In allen Pankreaten dieser Tiere findet sich ein hochgradiges interstitielles Ödem, profuse Hämorrhagien, ausgedehnte Nekrosen, die zum Teil neutrophil-granulocytär durchsetzt sind, ferner Karyorhexis, cytoplasmatische Lyse, basale Abschnmelzungen, Doppelkernigkeit einzelner Acinocyten und Vakuolisierung des Cytoplasmas (Abb. 3 und 4). In den erhaltenen Lobuli bestehen ein mäßiggradiges intralobuläres Ödem, mikrofokale Einblutungen und atrophische Acinocyten mit kleinen Kernen und reichlich Sekretgranula der apikalen Zellpole. Vereinzelt finden sich auch innerhalb der erhaltenen Acinocyten vergrößerte Kerne mit geringgradiger Vermehrung der Chromatinsubstanz.

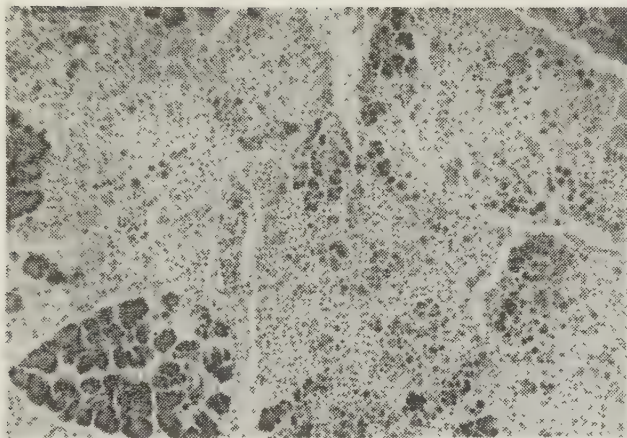


Abb. 3: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 18 Stunden.
Konfluierende Nekrosen des exkretorischen Paren-
chyms mit unterschiedlich dichter neutrophil-
granulocytärer Durchsetzung. Läppchenperipher
und zentral gelegene Acini mit beginnender
basaler Cytoplasmaabschmelzung und Cytolyse.
Hämatoxylin-Eosin, 75fach

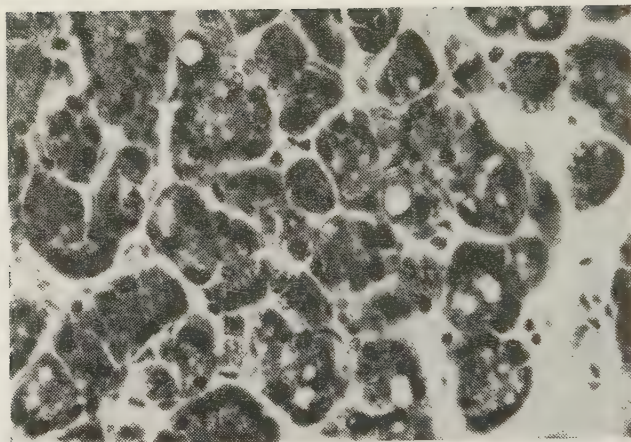


Abb. 4: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 18 Stunden.
Mäßiges interstitielles Ödem. Grobvacuoläre Um-
wandlung des Acinocyten cytoplasmas. Zahlreiche
vergrößerte Zellkerne mit vermehrter Chromatin-
substanz. Erhebliche Anisonukleose und Hetero-
chromasie. Einzelne doppelkernige Acinocyten.
Basale Cytoplasmaabschmelzungen und beginnende
Zellysis.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

Zahlreiche Acinocyten zeigen eine fein- bis grobvacuoläre Umwandlung des Cytoplasmas (Abb. 4). Die Parenchymschäden sind unterschiedlich stark ausgeprägt. Zum Teil sind ganze Lobuli nekrotisch und hämorrhagisch verändert (Abb. 3). In anderen Tieren wiederum ist die Läppchenstruktur erhalten mit nur fokalen Parenchymuntergängen. Vereinzelt sind auch die Nekrosen lobulocentral ringförmig erhalten.

Das Epithel zahlreicher Gänge ist geschwollen, zeigt vergrößerte Kerne mit aufgelockerter Chromatinsubstanz und verbreitetes helles Cytoplasma. Zum Teil sind diese kleineren Ausführungsgänge von einem lockeren Saum aus mononukleären Entzündungszellen und neutrophilen Granulocyten umgeben (Abb. 5). Die Entzündungszellen liegen außen dem Gang an, nicht jedoch zwischen dem Gangepithel oder innerhalb des Lumens.

An den übrigen Organen findet sich innerhalb der Milz eine erhebliche Blutstauung und Verbreiterung der roten Pulpa bei geringgradiger Verbreiterung der Milzfollikel. Herz, Niere und Kopfspeicheldrüsen zeigen regelrechte Struktur. In der Leber eines Tieres finden sich läppchenzentrale hämorrhagische frischere Nekrosen nach Art von Schocknekrosen und geringgradige fein- bis großtropfige Verfettung der Hepatocyten. In der Leber eines weiteren Tieres eine follikuläre lymphocytäre periportale Zellaktivierung, Bindegewebsvermehrung, Pseudogallengangsregenerate und Einsprossungen breiter Fibrosezüge in das läppchenintermediäre Gewebe mit beginnendem cirrhotischem Umbau.

In einzelnen Bronchien papilläre Epithelabfaltungen und gering vergrößerte Kerne nach Art von sogenannten Schuhzweckenzellen.

Untersuchte Abschnitte des Dünn- und Dickdarmes sind von regelrechter Struktur und unverdächtigem Epithel. Vereinzelt zeigen sich profuse subseröse Blutungen der Dünndarmanteile, die dem Pankreas benachbart waren.

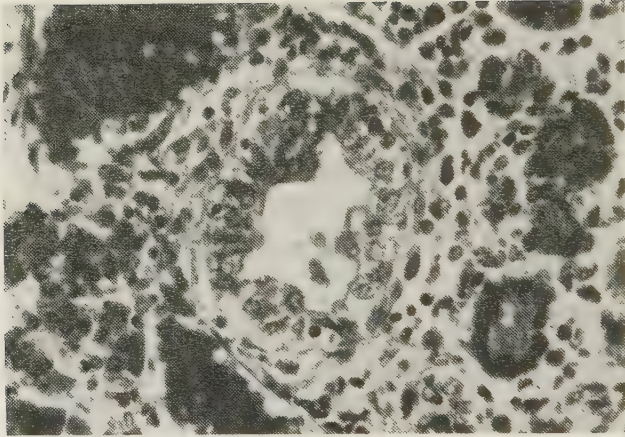


Abb. 5: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 18 Stunden.
Kleiner Ausführungsgang mit geschwellenem Epithel.
Einige vergrößerte Epithelkerne mit aufgelockerter
Chromatinsubstanz. Unterschiedlich hohe polsterförmige
mehrschichtige Epithelverdickungen.
Gang von lockerem Entzündungszellsaum umgeben.
Acinocyten mit basalen Abschnmelzungen und plasmatischer
Cytolyse. Einzelne nekrotische Acinus-
epithelien.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

36 Stunden Versuchsdauer

Auch hier zeigen sich wiederum unterschiedlich stark ausgeprägte Nekrosen, interstitielles, gering hämorrhagisches Ödem und nahezu diffuse, mäßiggradig stark ausgeprägte neutrophile granulocytäre Aktivierung des Interstitium. Erhaltene Langerhans'sche Inseln liegen zum Teil inmitten der nekrotischen Areale. Ein sogenanntes Halo-Phänomen ist nicht zu beobachten. Die Gefäße sind stark erweitert und prall blutgefüllt. Der Sekretgranulagehalt der Acinocyten ist unterschiedlich stark ausgeprägt. Gefüllte Acinocyten liegen unmittelbar neben völlig degranulierten Epithelien. Das Epithel kleinerer Ausführungsgänge zeigt Schwellung der Kerne und des Cytoplasma. Vereinzelt finden sich auch interzellulär gelagerte neutrophile Granulocyten und einzelne Lymphocyten. In einigen mittelgroßen Ausführungsgängen bestehen auch papilläre Epithelabfaltungen (Abb. 6).

In den peripankreatischen Lymphknoten findet sich eine entzündliche Hyperplasie mit gereiften Kernzentren und entzündlicher Verbreiterung der perifollikulären Zone. In der Leber kommen einzelne acinocentrale hämorrhagische Nekrosen (Schocknekrosen) vor. In einem weiteren Tier besteht ein erheblicher entzündlicher periportal Prozeß, Bindegewebsvermehrung und inkompletter cirrhotischer Umbau.

In den übrigen Organen wie Lunge, Herz, Darm, Milz, Nieren und Kopfspeicheldrüsen ist ein regelrechter Befund zu erheben. Im papillennahen Dünndarmabschnitt sind Einblutungen des Lumens und oberflächliche Schleimhautnekrosen zu beobachten.

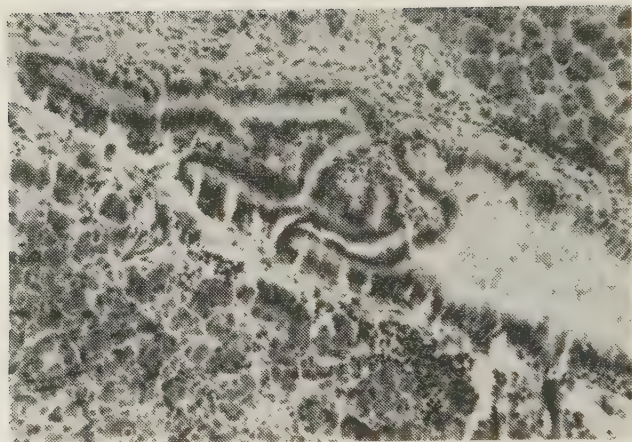


Abb. 6: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 36 Stunden.
Mittelgroßer Ausführungsgang mit papillären
Epithelabfaltungen. Palisadenförmige chromatin-
dichte Kerne. Nekrotische periductale Acinocyten.
Leukocytäre Infiltration des Interstitiums bes.
in Gangnähe. Stark unterschiedlicher Sekret-
granulagehalt der Acinocyten. Feinvacuoläre
Cytoplasmaumwandlung.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 120fach

2 Tage Versuchsdauer

Es zeigt sich ein Pankreas mit unterschiedlich stark ausgeprägtem interstitiellem und intralobulärem Ödem (Abb. 7), schütterten diffusen lymphocytären, histiocytären und plasmocytären Entzündungsinfiltraten sowie mit fokal betonten neutrophilen Granulocyten im Bereich nekrotischer Acinocyten. Ferner imponieren fokale Entparenchymisierungen, grobvacuoläre Veränderung des Cytoplasma der Acinusepithelien (Abb. 7) und akute

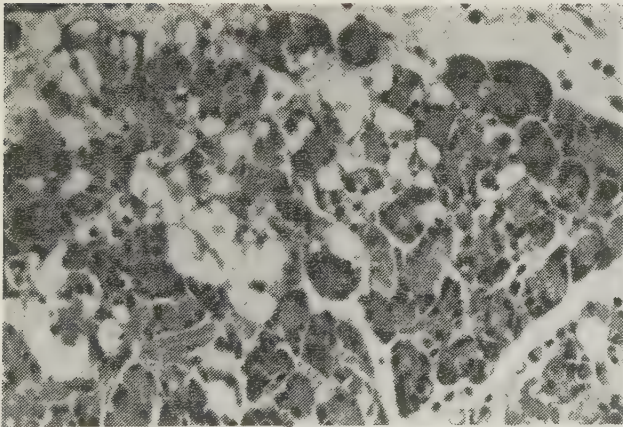


Abb. 7: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 2 Tage. Grobvacuoläre Cytoplasmadegeneration. Einzelne gering vergrößerte Acinocytenkerne, die zum Teil pyknotisch und hyperchromatisch sind. Geringgradiges interstitielles Ödem. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 190fach

Blutstauung vorwiegend der venösen Gefäße. In einzelnen mittelgroßen Ausführungsgängen finden sich papilläre Epithelabfaltungen sowie unterschiedlich große Kerne mit hellem Karyoplasma, rauher Chromatinsubstanz und mit einzelnen prominenten Nucleoli (Abb. 8). Andernorts im Pankreas wiederum ist die Läppchenstruktur völlig erhalten bei mäßiger Hyperämie der Blutgefäße und gleichförmigem Sekretgehalt der Acinocyten. Ferner zeigen sich einzelne pyknotische Kerne der Acinocyten mit Hyperchromasie.

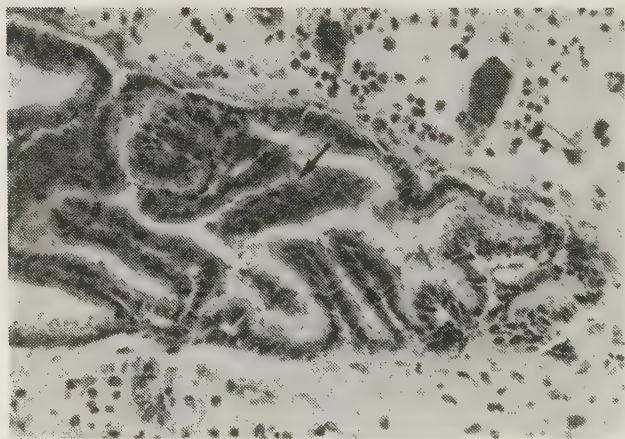


Abb. 8: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 2 Tage. Mittelgroßer Ausführungsgang mit mehreren papillären Epithelabfaltungen. Unterschiedlich große Kerne der Gangepithelien, die sich verschieden stark anfärbt haben. Einige helle Kerne mit prominenten Nucleoli (Pfeil). Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 190fach

Die Leber eines Tieres enthält einzelne periphere Nekrosen und schütterere periportale Lymphocyteninfiltrate. Die Lymphknoten periportal der Leber und pankreatisch sind entzündlich verändert. In der Milz sieht man ebenfalls eine erhebliche entzündliche Verbreiterung der roten Pulpa und folliculäre Hyperplasie. In den Dünndarmabschnitten, die der Papille benachbart sind, sind Wandeinblutungen vorwiegend der Subserosa zu beobachten.

Die Alveolarsepten in der Lunge eines Tieres sind fibrös verdickt. Unterschiedlich stark ausgeprägte lymphohistio- und granulocytäre interstitielle Zellinfiltration und breite peribronchiale Lymphocytenmäntel lassen eine chronische Broncho-Bronchiolitis und chronisch-rezidivierende unspezifische Pneumonie erkennen.

10 Tage Versuchsdauer

Es findet sich größtenteils erhaltenes Pankreasparenchym mit gleichförmigem Sekretgranulagehalt, unauffälligen Acinocyten, mäßig erweiterten Blutgefäßen, regelrechten Langerhans'schen Inseln und in einzelnen Lobuli ausgeprägte Nekrosen mit Kalkseifenbildung, diffusum, zum Teil hämorrhagischem Ödem, jedoch nur einer geringfügigen neutrophil-granulocytären interstitiellen Reaktion. Die nekrobiotischen und dystrophisch geschädigten Acinocyten weisen größtenteils vergrößerte pyknotische hypochromatische Kerne auf. Einzelne Acinocyten zeigen auch eine feinvacuoläre Umwandlung des Cytoplasmas.

In der Leber kommen schollige Verkalkungen mit Bildung mehrkerniger hepatischer Riesenzellen vor, die zum Teil

bis zu 20 Kerne enthalten. Diese Veränderungen sind überwiegend periportal, jedoch auch innerhalb der Leberläppchen ausgeprägt. In der Niere zeigen sich zahlreiche erweiterte proximale und distale Tubuli und zahlreiche Eiweißzylinder. Ferner besteht eine Tubulonephrose mit erheblicher Schwellung und körniger Degeneration der Hauptstückepithelien. Hier gibt es auch abgehobene aktivierte Kerne. Die Lunge ist von regelrechter Struktur und weist eine mäßige akute Blutstauung der Gefäße auf. Die Milz zeigt eine entzündliche Hyperplasie der perifollikulären Zone. Das Myocard ist ohne entzündliche oder degenerative Veränderungen. An der Serosa des Dünn- und Dickdarms bestehen unterschiedlich breite Auflagerungen aus frischem Granulationsgewebe, Fibrin und neutrophilen Granulocyten im Sinne einer rezidivierenden unspezifischen Peritonitis.

15 Tage Versuchsdauer

Im Pankreas finden sich unterschiedlich stark ausgeprägte frischere und ältere Nekrosen, wobei einzelne Nekrosen bereits granuläre und traubenförmige Verkalkungen erkennen lassen (Abb. 9). Die Kerne der erhaltenen Acinocyten sind unterschiedlich groß und besitzen mehrere, zum Teil bis zu 5 Nucleolen (Abb. 10). Ferner gibt es Acinocyten mit pyknotischen Kernen, plumpem Chromatin und erhaltener Kernplasmarelation. Der Inselapparat ist von regelrechter Struktur. An einzelnen Stellen der Pankreasperipherie zeigen sich frischere Nekrosen, ältere Vernarbungen und wiederum Verkalkungen. Das Epithel einzelner kleinerer Ausführungsgänge ist geringgradig papillär abgefaltet.

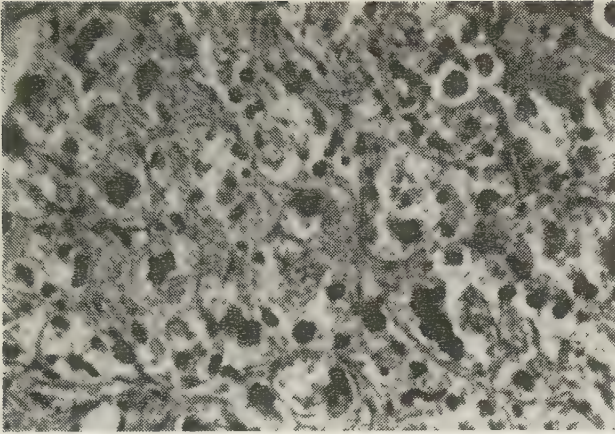


Abb. 9: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 15 Tage. Nekrotischer Bezirk des exokrinen Hamsterpankreas mit traubenförmigen Verkalkungen, starker cytoplasmatischer Degeneration, fokaler Lysis und Vacuolisierung des Cytoplasmas. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

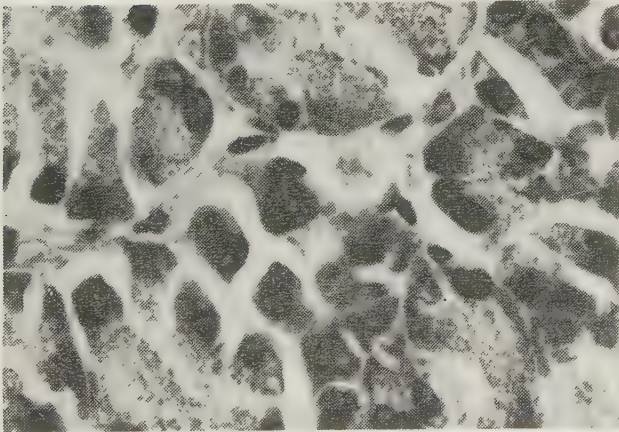


Abb. 10: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 15 Tage. Unterschiedlich große Acinocytenkerne, vielfach mit mehreren Nucleoli. Mäßige teilweise vacuoläre Degeneration der Acinocyten sowie Cytoplasmaabschmelzung. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 770fach (Ölimmersion)

Die Milz ist entzündlich hyperplasiert sowohl die weiße wie die rote Pulpa. In der Leber imponiert ein inkompletter herdförmiger cirrhotischer Umbau und herdförmige unspezifische Perihepatitis. An einzelnen Stellen des Dünndarms kommt ebenfalls unspezifisches Granulationsgewebe vor.

Niere, Kopfspeicheldrüsen, Lunge und Herz sind unauffällig.

1 Monat Versuchsdauer

Das gesamte Pankreas ist autolytisch verändert und nicht mehr beurteilbar. Es finden sich lediglich abschnittsweise als unspezifische Entzündungszellen Lymphocyten, Histiocyten, Makrophagen, Plasmazellen und neutrophile Granulocyten.

Die Leber enthält ausgedehnte, konfluierende vorwiegend acinocentrale Nekrosen mit geringgradiger lymphogranulocytärer Infiltration, ferner eine akute Blutstauung.

Die Niere zeigt beginnende Autolyse, akute Blutstauung und keine entzündlichen Veränderungen. In der Lunge finden sich erweiterte, prall blutgefüllte Gefäße, erhaltene Textur und kleinere periphere Mikrothromben (DIC-Syndrom). Die Kopfspeicheldrüsen sind von regelrechter Struktur. In der Milz besteht eine hochgradige entzündliche lymphoreticulocytäre Hyperplasie der roten Pulpa mit schmalen Follikeln.

Im Myocard sieht man ein Ödem und einzelne frische areaktive Zelluntergänge.

Das Versuchstier ist an septischem Schock bei diffuser eitriger Peritonitis verstorben.

3 Monate Versuchsdauer

Das Pankreas weist eine erhebliche Fettgewebseinlagerung und Vergrößerung sowie mäßige Hyperchromasie zahlreicher Acinocyten auf. Die Kerne sind teilweise dreimal größer (bis $23\text{ }\mu\text{m}$) als normal ($7 - 8\text{ }\mu\text{m}$) (Abb. 11). Die Acinocyten haben einen unterschiedlich hohen Gehalt an Sekretgranula. Vereinzelt findet sich vacuolisiertes Cytoplasma und nekrotische Epithelien (Abb. 11). In einzelnen Gängen kommt es zu deutlicher Zellmauserung bzw. reichlich Zellregeneraten bei geringfügiger Anisonucleose der ortsständigen Zylinderepithelien (Abb. 12).

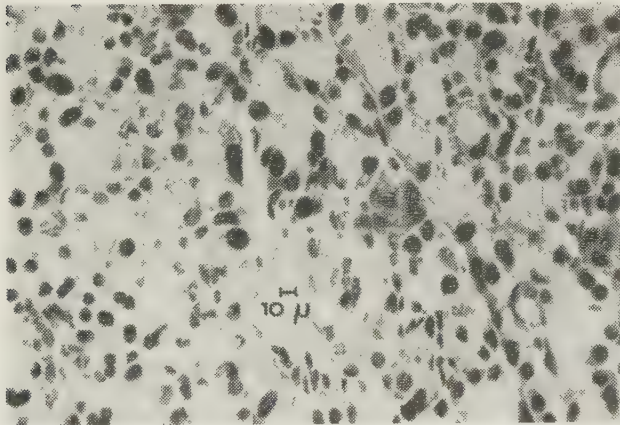


Abb. 11: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 3 Monate. Zahlreiche stark vergrößerte, teils hyperchromatische Acinocytenkerne (bis $23\text{ }\mu\text{m}$ anstatt normalerweise $7 - 8\text{ }\mu\text{m}$), teils Kerne mit hellem Karyoplasma und prominenten Nucleoli. Herdförmig wechselnder Zellgehalt und unterschiedlich breites Cytoplasma. Vereinzelt vacuolisierte und degenerierte Cytoplasmasäume der Acinocyten. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

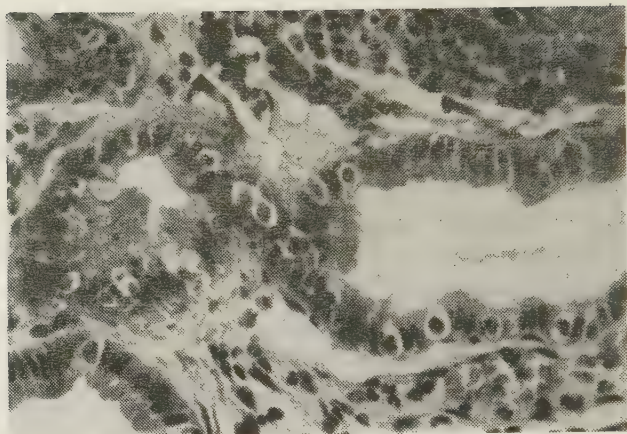


Abb. 12: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 3 Monate. Mehrere Ganganschnitte mit unterschiedlich weiten Lumina und mit ein- bis zweireihigem Zylinderepithel. Gangepithelien mit Anisonucleose, kleinen polsterförmigen Erhabenheiten, unterschiedlich breitem Cytoplasmasaum und mit Epithelregeneraten, die vergrößerte Kerne und hellen breiten Cytoplasmasaum besitzen. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

In einzelnen Lymphknötchen imponiert eine entzündliche Hyperplasie. In der Lunge bestehen kleinherdige bronchopneumonische Infiltrate und fokale Hämorrhagien. Die Milz enthält eine erhebliche entzündliche Hyperplasie der roten Pulpa. Die Niere zeigt zahlreiche Eiweißzylinder der proximalen und distalen Tubuli sowie herdförmige Sklerosierungen der Kapillarschlingen innerhalb zahlreicher Glomerula (wahrscheinlich axial sklerosierende Glomerulonephritis).

In der Leber finden sich periportale fokale Lymphocyteninfiltrate, einzelne erweiterte periportale Gallengänge, Lymph- und Blutgefäße. Die mesenchymale Zellaktivierung ist gering, keine Untergänge der Hepatocyten. Dünn- und Dickdarm, Kopfspeicheldrüsen und Herz sind von normaler Struktur.

7 Monate Versuchsdauer

Die Acinocyten besitzen unterschiedlich große, zum Teil chromatinreiche Kerne, relativ gleichförmigen Sekretgranulagehalt und ganz vereinzelt Vesikulierung des Cytoplasma neben einzelnen verdämmernden Acinusepithelien. Ferner besteht eine geringgradige Lipomatose. Das Epithel eines größeren Ausführungsganges enthält reichlich Becherzellen und Zellregenerate. Einzelne peripankreatische Lymphknoten sind entzündlich aktiviert. Die Langerhans'schen Inseln sind unauffällig. In der Leber besteht eine erhebliche, zum Teil cystische Ektasie der kleineren und größeren Gallengänge, zum Teil auch der Lymphgefäße und deutliche lobuläre Cholestase. Vereinzelte Blutgefäße vom Typ der Arteriolen sind stark hyalinisiert. Einige periportale Gallengänge sind auch cystisch und tubulär erweitert (Abb. 13).

Die Niere zeigt einzelne mikrofokale interstitielle Rundzellanfiltrate und Eiweißzylinder. Herz, Dünn- und Dickdarm sowie Lunge und Kopfspeicheldrüsen sind von regelrechter Struktur.

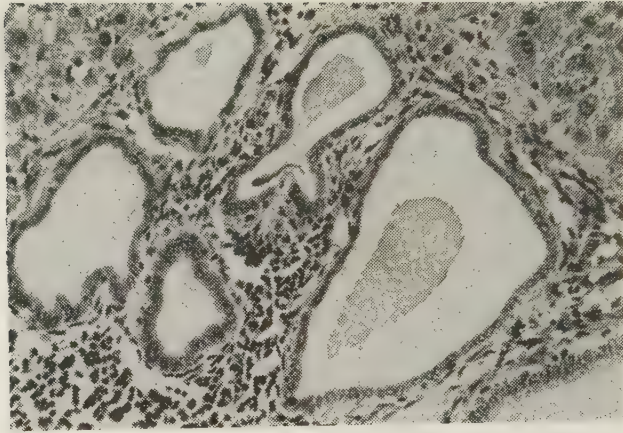


Abb. 13: Periportalfeld der Leber des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 7 Monate. Verbreitertes Periportalfeld. Stark ektatische Gallengänge. Periductale entzündliche Infiltration. Gallengangsepithelien kubisch bis zylindrisch und zum Teil mit Kernpyknose. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 75fach

8 Monate Versuchsdauer

Im exokrinen Pankreas finden sich relativ gleichförmige entkernte Acinocyten, dazwischen einzelne vergrößerte chromatindichte Kernstrukturen. Es besteht ein auffälliger Wechsel zwischen granulareichen und -armen Acinus-epithelien, zum Teil auch ein Verlust der Basophilie und vereinzelt untergehende Acinocyten. Der Langerhans'sche Inselapparat ist unauffällig. In einzelnen Lobuli zeigen die Acinocyten Vesikulierung des Cytoplasma.

Außerdem besitzen mittelgroße Ausführungsgänge abschnittsweise eine geringfügige Epithelproliferation bzw. bis dreischichtiges kubisches Gangepithel mit Anisonucleose und Heterochromasie (Abb. 14). In einzelnen Ausführungsgängen liegt eingedicktes Sekret nach Art einer ductalen Dyschylie.

In den Bronchien ist das Epithel ein- bis zweischichtig, wobei die dem Lumen benachbarte Epithelschicht vermehrt Nucleolen aufweist. Verschiedentlich kommt es auch zu papillären Epithelabfaltungen. In der Milz besteht eine akute Blutstauung und geringgradige entzündliche Hyperplasie. In der Leber sind einzelne Sternzellen aktiviert. Die übrigen Organe wie Dünn- und Dickdarm, Herz, Magen, Kopfspeicheldrüse und Nieren lassen eine regelrechte Struktur erkennen.

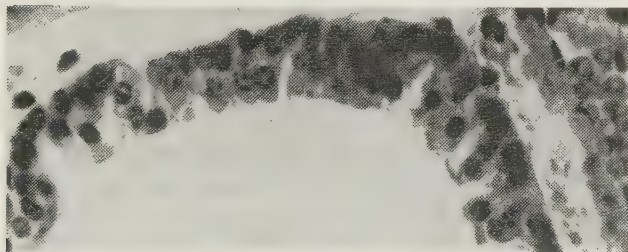


Abb. 14: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 8 Monate. Ausschnitt eines mittelgroßen Ausführungsganges. Mehrschichtiges Gangepithel mit Anisonucleose und erheblicher Heterochromasie. Mehrere helle Kerne der Gangepithelien mit bis zu 5 stark anfärbten vergrößerten Nucleoli. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 500fach

Gruppe I.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös, einmalige Injektion)

15 Minuten Versuchsdauer

In allen Abschnitten ist das exokrine und endokrine Pankreas normal strukturiert. Am Ort der Injektion besteht ein geringgradiges Ödem ohne entzündliche Reaktion. Ganz vereinzelt liegen inmitten des Ödems dystrophisierte Acinocyten mit basaler Abschnmelzung des Cytoplasma. Innerhalb der Lunge finden sich kleinherdige Fibrosen und in der Leber mantelförmige, um unterschiedlich große perinortale Gallengänge angeordnete Lymphocyteninfiltrate sowie einzelne innerhalb der Lumina gelegene neutrophile Granulocyten im Sinne einer rezidivierenden aszendierenden unspezifischen intrahepatischen Cholangitis. In den übrigen Organen ist die Struktur regelrecht.

3 Stunden Versuchsdauer

Am Ort der subserösen Injektion imponieren ausgedehnte Hämorrhagien, fleckförmiges Ödem und einzelne innerhalb der Blutseen gelegene Acinusgruppen mit Vacuolisierung des Cytoplasma und basaler Abschnmelzung. Die übrigen Abschnitte sind von regelrechter Struktur. An Kopfspeicheldrüsen, Milz, Niere, Lunge, Leber, Herz, Dünn- und Dickdarm läßt sich kein pathologischer Befund erheben.

8 Stunden Versuchsdauer

Der Ort der Injektion zeigt ein interstitielles Ödem, schütterere Ansammlung aus neutrophilen Granulocyten und mononucleären Entzündungszellen, auch Massenzellnekrosen

mit nur zum Teil schattenhaft nachweisbaren Acinocyten. Einzelne Acinusepithelien sind peripher abgeschmolzen, das Cytoplasma ist geringfügig vacuolisiert und es finden sich Nekrobiosen (Abb. 15). In den übrigen Abschnitten des exokrinen Pankreasparenchyms ist die Struktur der Acinocyten regelrecht und der Sekretgranulagehalt gleichförmig.

Am proximalen Dünndarm sieht man profuse Wandeinblutungen als Reaktion auf die Injektion.

Im Bereich von Niere, Herz, Leber, Milz und Lunge sowie Kopfspeicheldrüsen bestehen keine pathologischen Befunde.

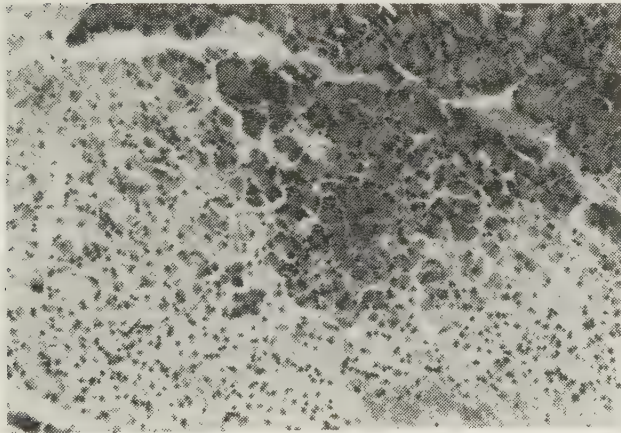


Abb. 15: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös. Versuchsdauer 8 Stunden. Massenzellnekrosen und schütterer leukocytaire Infiltration. Angrenzende Acinocyten mit peripherer Cytoplasmaabschmelzung. Daneben erhaltene Acinusepithelien mit regelrechter Struktur. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 75fach

12 Stunden Versuchsdauer

In der Nähe der Injektion findet sich ein interstitielles Ödem, schütterer Ansammlung aus neutrophilen Granulocyten und mononucleären Entzündungszellen. Die dem Ödem benachbarten Acinocyten zeigen periphere Abschmelzungen und Nekrobiosen. Die Acinocyten enthalten gleichförmige Kerne, Vacuolisierung des Cytoplasma und gering unterschiedlich gefüllte Sekretgranula. Ferner bestehen profuse Hämorrhagien am Ort der Injektion. Der Langerhans'sche Inselapparat ist unauffällig. In einem Tier sieht man am Ort der Injektion eine erhebliche Einblutung und ausgeprägte Nekrose des in diesem Bereich gelegenen exokrinen Pankreasparenchyms.

In der Lunge kommen einzelne fokale Fibrosierungen vor. Leber, Milz, Kopfspeicheldrüsen, Niere, Herz, Dünn- und Dickdarm sind von regelrechter Struktur.

36 Stunden Versuchsdauer

Auch hier bestehen am Ort der Injektion ausgeprägte Einblutungen und Nekrosen des Pankreasparenchyms. Zum Teil erscheinen die Kerne des erhaltenen Parenchyms verkleinert. Der Sekretgranulagehalt der Acinocyten im erhaltenen Gewebe ist relativ gleichförmig ausgeprägt.

Die Milz enthält eine erhebliche entzündliche Verbreiterung der roten Milzpulpa und eine akute Blutstauung. Herz, Nieren, Dünn- und Dickdarm, Leber, Kopfspeicheldrüsen und Lunge sind von normaler Struktur bei akuter Blutstauung.

7 Tage Versuchsdauer

Am Ort der Injektion ist das exokrine Pankreasparenchym weitgehend atrophiert. Es enthält Restacini, von Binde-

gewebe umgebene kleinere Ausführungsgänge und ausgeprägte interstitielle Fibrose, in der fokale betonte chronische Entzündungsinfiltrate zu finden sind (Abb. 16). Ferner imponieren herdförmige Gangsprossen mit unauffälligem kubischem und zylindrischem Epithel (Abb. 17). Das übrige Pankreasparenchym, das von dem Ort der Injektion entfernt gelegen ist, zeigt erhaltenes Acinusepithel mit regelrechten Kernen, sekretgefülltem Cytoplasma und Fettgewebsinterponaten.

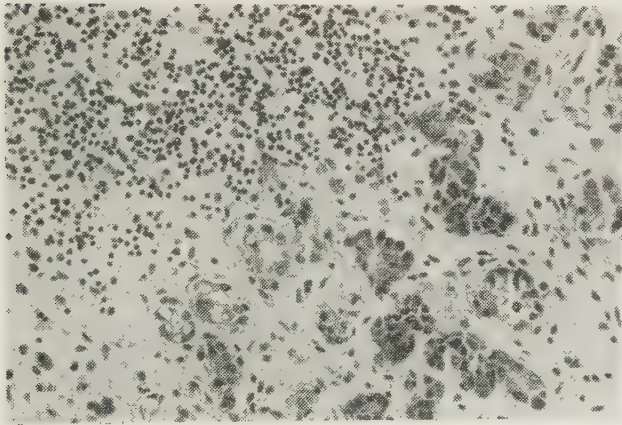


Abb. 16: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös. Versuchsdauer 7 Tage. Atrophiertes exokrines Pankreasparenchym mit ausgeprägter interstitieller Fibrose und weit auseinander gestellten Restacini. Mehrere acinoductale Metaplasien mit hellem Epithel, Cytoplasmavacuolen und Anisonucleose. Fokale entzündliche Infiltration und Bindegewebsproliferation. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 190fach

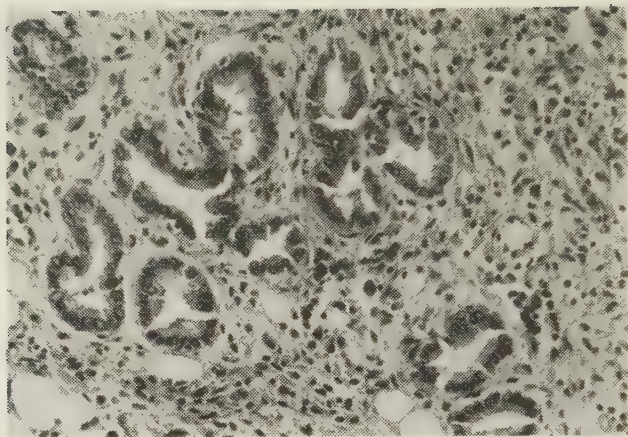


Abb. 17: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
subserös. Versuchsdauer 7 Tage.
Herdförmige Gangsprossen mit normalem teils kubi-
schem teils zylindrischem Epithel. Gangepithelien
mit geringgradiger Anisonucleose und Heterochroma-
sie. Bindegewebig durchsetztes exokrines Pankreas-
parenchym.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 190fach

Im der Injektionsstelle benachbarten Dünndarm finden sich Verbackungen der Serosa, unspezifisches Granulationsge-
webe der Außenseite und profuse Wandeinblutungen.

In der Leber besteht eine gering floride Cirrhose mit
unterschiedlich breiten Bindegewebssepten und unterschied-
lich dichten lymphocytären Zellinfiltrationen innerhalb
der Narbenfelder. Intralobulär bzw. in den Leberzell-
lamellen ist die mesenchymale entzündliche Aktivität
nur gering.

In der Milz zeigt sich eine lymphoretikulocytäre Verbreiterung der roten Pulpa und stark atrophiierte Milzfollikel.

Kopfspeicheldrüsen, Niere, Lunge und Herz sind von regelrechter Struktur.

4 Monate Versuchsdauer

Die Kerne des exokrinen Pankreasparenchyms sind unterschiedlich stark vergrößert und zum Teil hypochromatisch. Der Sekretgehalt der Acinocyten ist relativ gleichförmig. Ferner besteht eine Lipomatose. Der Langerhans'sche Inselapparat ist unauffällig. Die Ausführungsgänge sind normal weit mit unverdächtigem kubischem Epithel. Arterielle und venöse Gefäße sind typisch strukturiert. Der Ort der Injektion demarkiert sich nicht mehr wie in den früheren Stadien.

In der Leber zeigen sich abschnittsweise erweiterte Blutgefäße, in der Milz eine entzündliche Verbreiterung der roten Pulpa und gehörig große Milzfollikel.

An den übrigen Organen wie Niere, Kopfspeicheldrüsen, Herz, Lunge, Dünn- und Dickdarm ist die Struktur regelrecht.

7 Monate Versuchsdauer

Im Pankreas finden sich disseminiert verteilte vergrößerte Kerne der Acinocyten bei regelrechter Zellgröße und gleichmäßigem Sekretgranulagehalt, ferner Fettgewebsinterponate, einzelne erweiterte, mit unverdächtigem Epithel ausgekleidete Ausführungsgänge und ganz vereinzelt Vesiculitis des Cytoplasmas der Acinocyten. Die Langerhans'schen Inseln sind typisch strukturiert.

Die Periportalfelder der Leber enthalten erweiterte Gallengänge und straßenförmige Lymphocyteninfiltrate. In der Milz besteht zum Teil eine entzündliche Hyperplasie. Das Bronchialepithel eines Tieres zeigt einzelne papilläre Abfaltungen und kappenförmig proliferierendes Zylinderepithel.

Niere, Dünn- und Dickdarm, Herz und Kopfspeicheldrüse sind von regelrechter Struktur.

Gruppe I.3.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich)

5 Monate Versuchsdauer (Gesamtdosis 22,8 mg)

Im exokrinen Pankreas ist die Läppchenstruktur erhalten. Die Acinocyten zeigen teilweise vergrößerte Kerne, von denen einige chromatinreich sind, andere abgeblaßt bis wasserhell. Das Cytoplasma der Acinusepithelien ist bei vielen Zellen grobvacuolig verändert. Die Langerhans'schen Inseln zeigen normale Struktur. Außerdem findet sich ein mäßiges interstitielles Ödem.

An der Lunge besteht in einigen Bronchien Anisonucleose mit Heterochromasie, und einzelne Zellen mit vergrößerten Kernen springen in das Lumen vor. Einige Nierentubuli sind erweitert und ihre Epithelien zeigen fokale Cytoplasmainschmelzungen. Die Leber weist bis auf nach Art der Peliosis hepatis erweiterte Sinusoide keine pathologischen Veränderungen auf.

Auch die übrigen Organe wie Herz, Milz, Darm und Kopfspeicheldrüsen sind von normaler Struktur.

8 Monate Versuchsdauer (Gesamtdosis 28,8 mg)

Das exokrine Pankreas zeigt erhaltene Läppchenstruktur und disseminiert verteilte, vergrößerte, zum Teil chromatinreiche Kerne der Acinocyten. Ferner findet sich eine herdförmige entzündliche Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes und des Peritoneum. An einer Stelle innerhalb einer vergrößerten Langerhans'schen Insel liegt ein kleineres Fremdkörpergranulom mit leukocyitärer Demarkierung. Die übrigen Inseln zeigen normale Struktur. Die Gänge sind normal weit mit einschichtigem

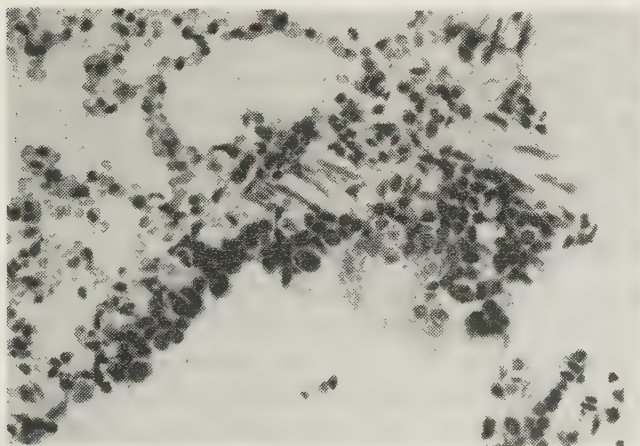


Abb. 18: Bronchiolusanschnitt und peribronchioläres Lungenparenchym des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. einmal wöchentlich intraperitoneal. Versuchsdauer 8 Monate. Starke Anisonucleose der Bronchiolusepithelien. Kleine pyknotische Kerne neben großen Kernen mit erheblicher Heterochromasie. Einige der großkernigen Zellen springen schuhzweckenförmig in das Lumen vor. Polsterartige Epithelverdickungen. Regelrechter peribronchioläres Lungenparenchym. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

kubischem unverdächtigem Epithel. Abschnittsweise ist der Sekretgranulagehalt reduziert und ganz vereinzelt das Cytoplasma der Acinusepithelien vesikuliert. In den peripankreatischen Lymphknoten besteht eine entzündliche Hyperplasie.

In der Leber zeigen sich periportal einzelne Lymphocyteninfiltrate, sonst keine weiteren pathologischen Veränderungen.

In einzelnen Bronchien fällt eine Anisonucleose des Zylinderepithels mit erheblicher Heterochromasie auf (Abb. 18).

Herz, Niere, Kopfspeicheldrüsen, Darm und Milz sind von regelrechter Struktur.

Gruppe I.3.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal monatlich)

5 1/2 Monate Versuchsdauer (Gesamtdosis 7,2 mg)

Das exokrine Pankreas zeigt ganz vereinzelt vergrößerte Kerne der Acinocyten. Überwiegend sind die Acinocyten verkleinert mit atrophischen Kernen, wechselndem Sekretgranulagehalt und vereinzelt vesikulärer Veränderung des Acinocyten cytoplasma. Peripher finden sich dystrophische Zellschäden mit vakuolärer Degeneration und Cytolyse, ferner eine geringfügige Lipomatose. Inselapparat und Blutgefäße sind unauffällig. Das Gangepithel ist ebenfalls gleichförmig und von normaler Struktur.

An den übrigen Organen Herz, Leber, Kopfspeicheldrüse und Niere sowie Dünn- und Dickdarm sind keine pathologischen Veränderungen zu beobachten.

In der Lunge sieht man einzelne fokale Fibrosierungen und in der Milz eine mäßig entzündliche Hyperplasie.

6 Monate Versuchsdauer (Gesamtdosis 8,4 mg)

Das exokrine Pankreas zeigt eine deutliche Lipomatose, herdförmige Vergrößerung der Acinocytenkerne, die auch eine Hyperchromasie erkennen lassen. Das Cytoplasma enthält nahezu gleichviele Sekretgranula. Das Gangepithel ist unauffällig. In den peripankreatischen Lymphknoten besteht eine mäßige entzündliche Hyperplasie.

An einer Stelle der Leber ist eine cholangioläre, dünnwandige Zyste mit abgeflachtem kubischem Epithel zu sehen ohne Hinweise auf Zellatypie, Dysplasie oder Proliferation.

Niere, Lunge, Dünn- und Dickdarm sowie Kopfspeicheldrüse sind von regelrechter Struktur.

7 Monate Versuchsdauer (Gesamtdosis 9,6 mg)

Das exokrine Pankreas zeigt ebenfalls vergrößerte disseminiert verteilte Acinocytenkerne mit wechselnder Hyperchromasie (Abb. 19). Die Blutgefäße sind erweitert, zum Teil auch die mit unverdächtigem Epithel ausgekleideten Ausführungsgänge. Nur vereinzelt ist eine periductale lymphohistiocytäre Zellaktivierung zu beobachten. In zahlreichen Acinusepithelien besteht eine deutliche grobvacuoläre Umwandlung des Cytoplasma und ein wechselnder Enzymgranulagehalt (Abb. 19).

In der Milz imponiert eine entzündliche Verbreiterung der roten und weißen Pulpa. Die Leber enthält dichte periportale lymphocytäre Zellinfiltrate und eine deutliche Schwellung sowie rauhe Chromatinstruktur der kleineren Gallengangsepithelien.

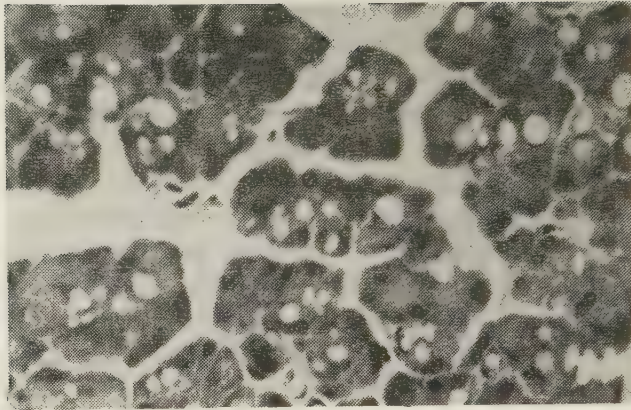


Abb. 19: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
einmal monatlich intraperitoneal.
Versuchsdauer 7 Monate.
Deutliche grobvacuoläre Cytoplasmaumwandlung.
Unterschiedlicher Sekretgranulagehalt der erhaltenen Acinocyten. Mäßiggradige Heterochromasie der Zellkerne, die zum Teil leicht vergrößert sind.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

8 Monate Versuchsdauer (Gesamtdosis 10,8 mg)

Im Pankreas fallen disseminiert verteilte vergrößerte Zellkerne der Acinocyten bei mäßiger Hyperchromasie auf. Die Acinocyten selbst sind normal groß und enthalten reichlich Enzymgranula. Lediglich vereinzelt ist eine Vesikulierung des Cytoplasmas und Reduktion des Granulagehaltes zu beobachten. Das Gangepithel ist in einzelnen Abschnitten polsterförmig proliferiert und zeigt Anisonucleose bei Hyperchromasie (Abb. 20 und 21). Außerdem treten in einzelnen Lobulusabschnitten fokale

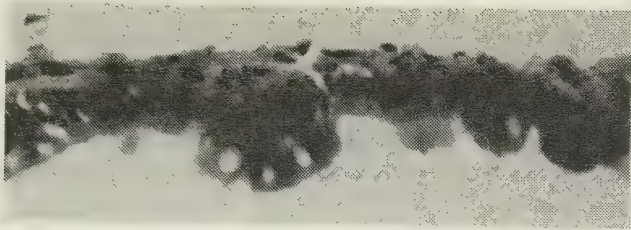


Abb. 20: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
einmal monatlich intraperitoneal.
Versuchsdauer 8 Monate.
Anschnitt eines mittelgroßen Ausführungsganges.
Polsterförmige Proliferationen des Gangepi-
thels. Die Zellen zeigen Anisonucleose bei
Hyperchromasie.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 310fach

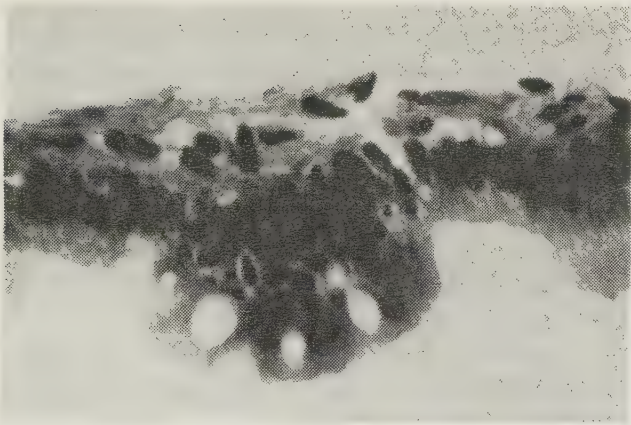


Abb. 21: Vergrößerung von Abb. 20.
Proliferiertes Epithelpolster. Anisonucleose,
Hyperchromasie und Mehrschichtigkeit des Epi-
thels sind deutlich sichtbar. Becherzellmeta-
plasie.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 620fach

Fibrosen mit schütteren chronischen Entzündungsinfiltraten auf.

In den Portalfeldern der Leber liegen scharf begrenzte Lymphocyteninfiltrate. Außerdem finden sich cystisch und tubulär erweiterte Gallengänge und erweiterte Lymphgefäße der Portalfelder. Vereinzelt sind an die Periportalfelder gebundene Proliferationen tubulärer Gallengänge zu beobachten.

In der Milz besteht eine entzündliche Hyperplasie. Herz, Niere, Darm, Kopfspeicheldrüsen und Lunge sind regelrecht strukturiert.

Gruppe I.3.3. (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich)

1 Woche Versuchsdauer (Gesamtdosis 2,4 mg)

Das Acinusepithel ist normal strukturiert mit gehörig großen Kernen und mit nahezu gleichförmigem Sekretgranulagehalt. Die normal weiten Gänge sind von gleichförmigem kubischem Epithel ausgekleidet. Der Langerhans'sche Inselapparat ist unauffällig. Im Pankreas eines Tieres zeigt sich eine herdförmige Vesikulierung mit Abnahme der Basophilie und Abschmelzung der Basis der Acinusepithelien.

In der Leber eines Tieres sieht man an einzelnen Stellen vorwiegend zentral ausgeprägte tubuläre Erweiterungen der Sinus nach Art einer initialen Peliosis hepatis. Hier bestehen jedoch keine Gallengangsproliferationen oder epitheliale Auffälligkeiten der Gallengänge. Leber, Niere, Dünn- und Dickdarm, Herz, Lunge und Kopfspeicheldrüsen sind von regelrechter Struktur.

4 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 12 mg)

Das exokrine Pankreas zeigt herdförmige grobvacuoläre Degeneration des Cytoplasmas der Acinusepithelien und einzelne Nekrobiosen bei sonst erhaltener Läppchenstruktur, unauffälligen Acinusepithelien und gleichförmigem Gehalt an Sekretgranula. Ferner besteht eine mäßige Lipomatose. Das Epithel der Ausführungsgänge ist unauffällig und die Struktur des Langerhans'schen Inselapparates regelrecht.

Einzelne peripankreatische Lymphknoten und die Milz sind entzündlich hyperplastisch.

Das Bronchialepithel eines Versuchstieres enthält einzelne knopfartig vorspringende Zylinderepithelien mit prominenten Kernen nach Art von sogenannten Schuhzweckenepithelien.

Herz, Kopfspeicheldrüsen, Leber, Niere, Dünn- und Dickdarm haben typische Struktur.

8 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 19,2 mg)

Das Pankreasgewebe enthält einzelne vergrößerte Kerne der Acinusepithelien mit geringgradiger Hyperchromasie, unverdächtigtes Epithel der zum Teil erweiterten Ausführungsgänge, vereinzelt Degranulation des Cytoplasma der Acinusepithelien bei sonst unauffälligem Sekretgranulagehalt. Verschiedentlich kommen auch kleinvesikuläre Cytoplasmatransformation und ganz vereinzelt Nekrobiosen vor. Der Langerhans'sche Inselapparat ist regelrecht strukturiert.

In der Leber zeigen sich einzelne lymphocytäre periporale Zellinfiltrate und mosaikartig betonte Läppchenstruktur, in der Milz in einzelnen Lymphknötchen eine entzündliche Reaktion.

Im Bronchialepithel eines Versuchstieres gibt es ver-

größerte Kerne mit knopfartigem Vorspringen in das Bronchiallumen.

Herz, Dünn- und Dickdarm, Niere und Kopfspeicheldrüse sind regelrecht strukturiert.

11 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 28,8 mg)

Das Pankreasgewebe zeigt ganz vereinzelt vergrößerte chromatinreiche Kerne der Acinusepithelien, geringfügig wechselnden Sekretgranulagehalt, unverdächtiges Epithel der Ausführungsgänge und typisch strukturierte Langerhans'sche Inseln.

In der Leber, wie in der vorangegangenen Versuchsgruppe, ist die Lobuluszeichnung des Leberparenchyms mosaikartig betont.

An den übrigen routinemäßig untersuchten Organen bestehen keine wesentlichen Veränderungen.

Gruppe I.3.4. (40 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, zweimal wöchentlich)

1 Woche Versuchsdauer (Gesamtdosis 10 mg)

Ein Versuchstier zeigt eine herdförmige, zum Teil grob-blasige Vesikulierung des Cytoplasmas, einzelne periductale lymphoplasmacytäre Zellinfiltrate bei sonst unverdächtigem Gangepithel und relativ gleichförmigem Sekretgranulagehalt der Acinusepithelien. Zum Teil reichen die periductalen lymphoplasmacytären Zellinfiltrate bis in die Läppchenzentren hinein. Ferner besteht ein fokales Ödem und Abschnmelzung einzelner Acinocyten. die Langerhans'schen Inseln zeigen regelrechte Struktur.

Im Pankreas des zweiten Versuchstieres sind die Entzündungsinfiltrate nicht zu beobachten. Die Acinusepithelien weisen in diesem Tier innerhalb eines Drüsenläppchens wechselnden Sekretgranulagehalt auf. Die Gänge sind normal weit und mit unverdächtigem kubischem Epithel ausgekleidet. In einzelnen mittelkalibrigen Gangabschnitten eingedicktes Sekret nach Art einer ductalen Dyschylie.

In der Leber eines Tieres finden sich herdförmige periportale Lymphocyteninfiltrate und eine geringgradige feintropfige Leberepithelverfettung einzelner Hepatocyten.

Die übrigen untersuchten Organe wie Herz, Lunge, Niere, Magen, Milz, Kopfspeicheldrüse, Dünn- und Dickdarm zeigen regelrechte Struktur ohne lichtmikroskopisch sichtbare degenerative oder entzündliche Veränderungen.

12 Tage Versuchsdauer (Gesamtdosis 20 mg)

In einem Versuchstier besteht eine erhebliche großvacuolige Umwandlung des Cytoplasma der Acinocyten sowie dystrophische Zellveränderungen und herdförmige Nekrobiosen, ferner ein fokales Ödem, unterschiedlicher Sekretgranulagehalt um einzelne mit unverdächtigem Epithel ausgekleidete Gänge, lymphoplasmocytäre Zellinfiltrate und regelrecht strukturierte Langerhans'sche Inseln. Ein größerer Ausführungsgang eines Versuchstieres enthält eine kleinere polsterförmige Epithelverdickung.

In einzelnen Bronchialepithelien liegen vergrößerte Kerne mit hellem Karyoplasma. In der Leber eines Versuchstieres sieht man unterschiedlich dichte, zum Teil erhebliche follikuläre Lymphocyteninfiltrate. Die übrigen untersuchten Organe zeigen lichtmikroskopisch regelrechte Struktur.

15 Tage Versuchsdauer (Gesamtdosis 30 mg)

Die Tiere zeigen zum Teil eine diffuse, über das gesamte Organ ausgeprägte Vacuolisierung des Cytoplasma, dystrophische Zellschäden, Nekrobiosen und geringgradiges interstitielles Ödem. Zum Teil erscheinen die Acinus-epithelien verkleinert und befinden sich in fokaler Lysis.

In der Leber fallen herdförmige Lymphocyteninfiltrate, schmale bindegewebige Septen, und zentrale Hydropien auf. Die übrigen Organe sind ohne pathologischen Befund.

4 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 40 mg)

Die Pankreaten der Tiere zeigen regelrechte Struktur und nur vereinzelt periphere Abschnmelzungen an der Grenze der Läppchen zu den herdförmig ödematös verbreiterten Interstitien.

Im Bronchialepithel eines Versuchstieres finden sich einzelne Pyknosen mit Pseudohyperchromasie. In der Leber gibt es wiederum einzelne periportale Lymphocyteninfiltrate und eine körnige Schwellung des Leberzellcytoplasmas, vorwiegend der intermediären und zentralen Abschnitte.

An den übrigen untersuchten Organen bestehen keine pathologischen Veränderungen.

5 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 50 mg)

Das exokrine Pankreas enthält einzelne Epithelien mit deutlich vergrößerten und chromatinreichen Kernen.

Ferner zeigt sich ein wechselnder Gehalt an Sekretgranula, normal weite, mit typischem Epithel ausgekleidete Gänge und ein unauffälliger Inselapparat.

In der Leber eines Versuchstieres sind follikuläre dichte Lymphocyteninfiltrate, reichlich Hydropien und körnige Schwellung des Leberzellcytoplasmas zu beobachten.

In den Bronchien eines Tieres springen schuhzweckenförmig Epithelien mit vergrößerten, chromatindichten Kernen hervor. In den übrigen Körperorganen ist die Struktur regelrecht.

6 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 60 mg)

Im exokrinen Pankreas fallen große chromatindichte Kerne der Acinocyten auf. Des weiteren gibt es einzelne Abschnitte mit wechselndem Sekretgranulagehalt und geringgradiger Vesikulierung einzelner Acinusepithelien. Um einzelne kleinere Ausführungsgänge liegen mantelförmig schmale lymphohistiocytäre Zellinfiltrate. Das Epithel in kleineren Ausführungsgängen zeigt geringe polsterförmige Verdickungen. Die Kerne weisen eine geringgradige Anisonucleose und geringfügige Hyperchromasie auf. In der Leber bestehen vereinzelt periportale Lymphocyteninfiltrate.

Im Bronchialepithel eines Tieres zeigt sich eine erhebliche Kernvergrößerung und schuhzweckenförmiges Vorspringen in das Bronchiallumen.

In den übrigen Organen herrscht regelrechte Struktur.

7 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 70 mg)

In dem exokrinen Pankreas zeigen sich lediglich vereinzelt vergrößerte chromatinreiche Kerne bei sonst erhaltener Läppchenstruktur, gleichförmigem Sekretgranulagehalt und einzelnen Dystrophien.

In der Leber finden sich eine körnige Schwellung des Cytoplasmas und ganz vereinzelt schütterere periportale Zellinfiltrate, in einem Versuchstier eine segmentale frischere Nekrose.

Im Bronchialepithel bestehen ähnliche Veränderungen wie in den vorangehenden Tieren beschrieben. Die übrigen Organe sind von typischer Struktur.

Kontrollgruppe I (0,3 ml reines Aqua pro inj. intra-
peritoneal, einmal wöchentlich)

4 Wochen Versuchsdauer (Gesamtmenge 1,2 ml)

Das exokrine Pankreas zeigt erhaltene Läppchenstruktur, normal große und euchromatische Zellkerne der Acinocyten. Der Sekretgranulagehalt ist innerhalb der Läppchen gleichförmig. Das Interstitium ist nicht entzündlich infiltriert. Die kubischen, typisch strukturierten Gangepithelien bieten keine Auffälligkeiten. Normaler Langerhans'scher Inselapparat (Abb. 22).

Die übrigen Bauchorgane, sowie Herz, Lunge und Kopfspeicheldrüsen sind ohne pathologischen Befund.

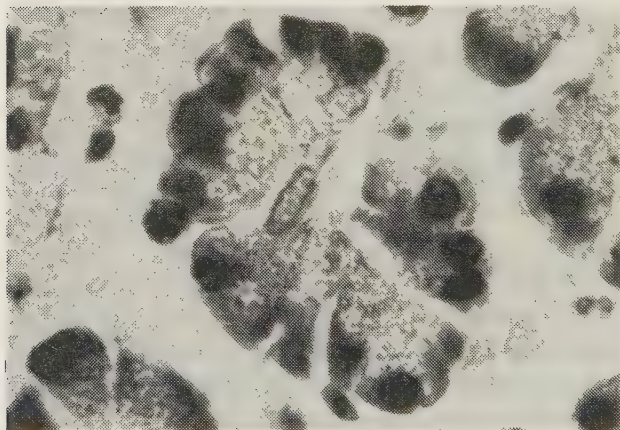


Abb. 22: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 0,3 ml reines Aqua pro inj. einmal wöchentlich intraperitoneal. Versuchsdauer 8 Wochen. Normal strukturierter Acinus ohne pathologischen Befund. Umgebendes Interstitium leicht ödematös infiltriert.
Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 770fach (Ölimmersion)

8 Wochen Versuchsdauer (Gesamtmenge 2,4 ml)

Wie bei der vorherigen Gruppe ist am Pankreas kein pathologischer Befund zu erheben. Lediglich bei einem Tier zeigt sich an einer Stelle des Pankreas subserös eine geringgradige entzündliche Infiltration. Ansonsten sind Acinus- und Gangepithelien normal strukturiert. Auch an den übrigen untersuchten Organen fallen keine Besonderheiten auf, weder entzündlicher, degenerativer oder proliferativer Art.

Gruppe II (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich)

30 Stunden Versuchsdauer (Gesamtdosis 2,4 mg)

Das Tier zeigt im exokrinen Pankreas eine deutliche Vacuolisierung, dystrophische Veränderungen, fokale Lysis und unterschiedlich stark ausgeprägtes interstitielles Ödem. Das Cytoplasma der Acinocyten ist zum Teil wasserhell und enthält unterschiedlichen Reichtum an Sekretgranula. Die peripher gelegenen Parenchymbezirke zeigen weniger stark ausgeprägte Veränderungen. Die übrigen Körperorgane besitzen regelrechte Struktur. Lediglich in der Leber ist eine geringgradige körnige Schwellung des Cytoplasmas zu beobachten.

1 Woche Versuchsdauer (Gesamtdosis 4,8 mg)

Im exokrinen Pankreas dieses Tieres zeigen sich im wesentlichen gleichartige Veränderungen wie bei dem 30-Stunden-Tier. Die dystrophischen und lytischen Veränderungen sind

hier noch stärker ausgeprägt.

In der Leber findet sich ebenfalls eine geringgradige körnige Cytoplasmaschwellung. An den übrigen Organen bestehen keine lichtmikroskopisch feststellbaren Veränderungen.

2 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 12 mg) und

3 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 16,8 mg)

In den Pankreaten stellen sich im wesentlichen gleichartige Veränderungen wie oben beschrieben dar. Die peripheren Parenchymbezirke zeigen weniger stark ausgeprägte Veränderungen. Das Ausführungsgangsystem ist erweitert und von einem flachen Epithel ausgekleidet.

Im Bronchialepithel eines Versuchstieres finden sich Vergrößerung der Kerne, geringfügige Hyperchromasie und schuhzweckenförmiges Vorspringen in das Bronchiallumen.

Die Leber einzelner Tiere enthält vereinzelte fein- bis mittelgroßtropfig verfettete Hepatocyten und körnige Cytoplasmaschwellung. In der Milz stellt sich eine entzündliche Reaktion der Follikel und der perifollikulären Zone dar.

Verschiedentlich finden sich zahlreiche Ölgranulome mit bindegewebiger kapselartiger Demarkierung, neutrophilen Granulocyten und mit fortgeleiteter Entzündung in das exokrine Pankreas.

An den übrigen Organen sind keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

4 Wochen Versuchsdauer (Gesamtdosis 21,6 mg)

In dem exokrinen Pankreas eines Versuchstieres stellen sich in zwei Ausführungsgängen papilläre Abfaltungen

des sonst unverdächtigen Zylinderepithels dar. Ferner zeigen sich lobulär betonte Nekrobiosen, Vacuolisierungen des Cytoplasmas der Acinus epithelien, wechseln der Sekretgranulagehalt und dystrophische Veränderungen sowie mäßiggradiges interstitielles Ödem. Auch diesmal sind die peripheren Parenchymabschnitte weniger stark betroffen.

In einzelnen Bronchialabschnitten der Versuchstiere befinden sich knopfförmige Vorsprünge der Bronchialepithelien, die einen vergrößerten Kern mit geringfügiger Hyperchromasie besitzen.

An den übrigen Organen sind keine pathologischen Veränderungen zu beobachten, lediglich in der Milz eine entzündliche Hyperplasie.

Kontrollgruppe II (0,2 - 0,3 ml reines Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich)

30 Stunden Versuchsdauer (Gesamtmenge 0,2 ml)

2 Wochen Versuchsdauer (Gesamtmenge 1,5 ml)

4 Wochen Versuchsdauer (Gesamtmenge 2 ml)

In allen Kontrolltieren zeigen sich degenerative und lytische Veränderungen des Acinusepithels, jedoch in wesentlich milderer Form als bei den Tieren, denen Olivenöl mit Dipropylnitrosamin (Gruppe II) appliziert wurde.

Die übrigen Organe waren frei von pathologischen Veränderungen.

Gruppe III (1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmalig)

60 Minuten Versuchsdauer

Am Pankreas sind lichtmikroskopisch keine Veränderungen sichtbar. Die Lungengefäße und das Interstitium sind prall blutgefüllt. In den Alveolen befinden sich keine Erythrocyten.

Leber und Niere, hier besonders die Rinde, weisen einen Blutstau auf.

An den übrigen Organen bestehen keine Auffälligkeiten.

70 Minuten Versuchsdauer

Auch hier am Pankreas keine Besonderheiten. Wie bei dem vorigen Tier sind Leber und Niere blutgestaut, jedoch etwas stärker ausgeprägt.

Die übrigen Organe sind von normaler Struktur.

3.3. Elektronenmikroskopische Befunde

Gruppe I.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal, einmalige Injektion)

8 Stunden Versuchsdauer

Die Acinocyten enthalten unauffällige Kerne. Der Gehalt an unregelmäßig großen und unterschiedlich gefüllten Sekretgranula ist gleichmäßig. Das Cytoplasma ist stark vesikuliert und vacuolisiert (Abb. 23). Ferner sieht man einige geschwollene Mitochondrien und fokal eine totale Lysis des Cytoplasmas.

18 Stunden Versuchsdauer

Das endoplasmatische Retikulum ist durch eine starke Sacculierung und teilweise vesikuläre und tubuläre Umwandlung des rauhen Teiles ausgezeichnet (Abb. 24). Einige Sekretgranula sind nicht von einer Membran umschlossen. Mäßiggradige Schwellung der Mitochondrien. Im Cytoplasma liegen reichlich freie Ribosomen (Abb. 25).

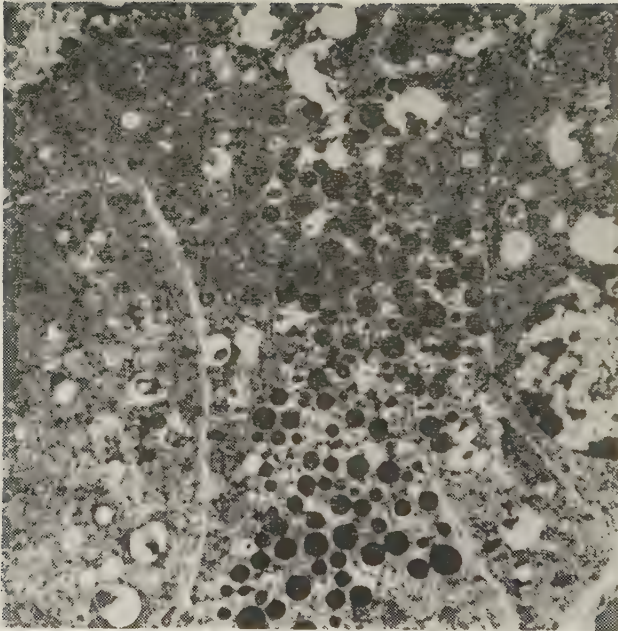


Abb. 23: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 8 Stunden.
Apikale Anteile mehrerer Acinocyten. Die Sekret-
granula weisen stark unterschiedliche Größe und
ungleichmäßigen Füllungszustand auf. Vesikulie-
rung und fokale Lysis des Cytoplasmas. Mehrere
Degradationsherde, die von konzentrischen Lamel-
len des endoplasmatischen Retikulums umgeben
werden.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 4500 fach.

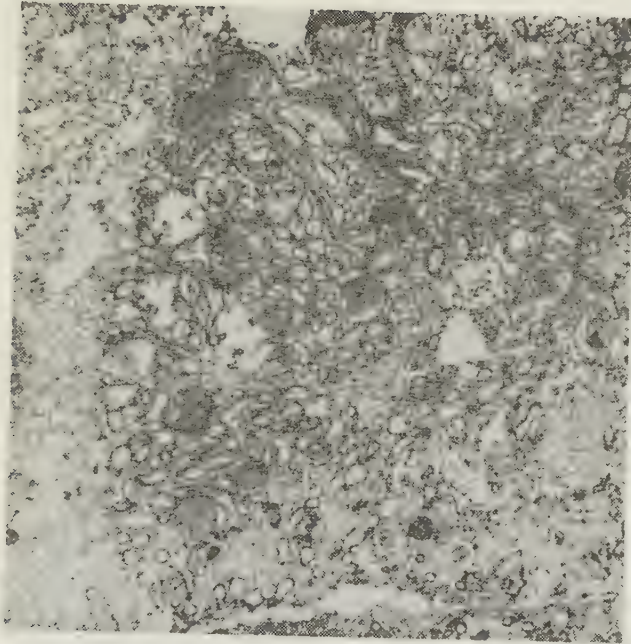


Abb. 24: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 18 Stunden.
Anschnitt einer dystrophisch veränderten Acinus-
epithelzelle. Sacculiertes und teilweise tubulär
umgewandeltes raues endoplasmatisches Retikulum.
Fokale Lysis des glatten endoplasmatischen Reti-
kulums. Einige schwach kontrastierte Sekretgra-
nula. Leicht angeschwollene Mitochondrien.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergrößerung 7000fach

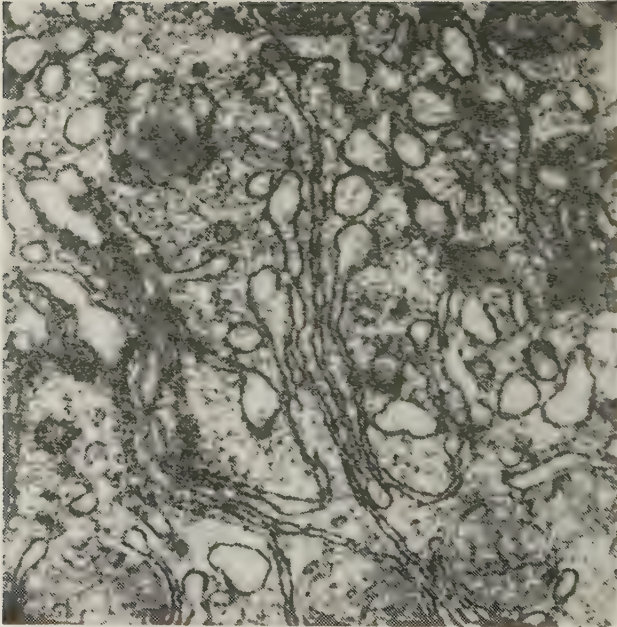


Abb. 25: Vergrößerung von Abb. 24.

Das sacculierte und zum Teil vesikulär umgewandelte rauhe endoplasmatische Retikulum besteht aus einem elongierten Kanalsystem, das abschnittsweise direkt in glattes endoplasmatisches Retikulum übergeht. Zwischen den endoplasmatischen Retikulum-Zisternen massenhaft freie Ribosomen. Geschwollene Mitochondrien mit Cristae-Verlust. Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 20000fach

24 Stunden Versuchsdauer

Die einzelnen Epithelien weisen unterschiedlichen Granulagehalt auf. Die Zymogengranula sind unterschiedlich angefüllt und von unregelmäßiger Gestalt. Es bestehen erhebliche Größenunterschiede der Granula (Abb. 26). Das endoplasmatische Retikulum ist vesikuliert und enthält Vacuolen. Außerdem bestehen fokale Lysis und Mitochondrienschwellung.

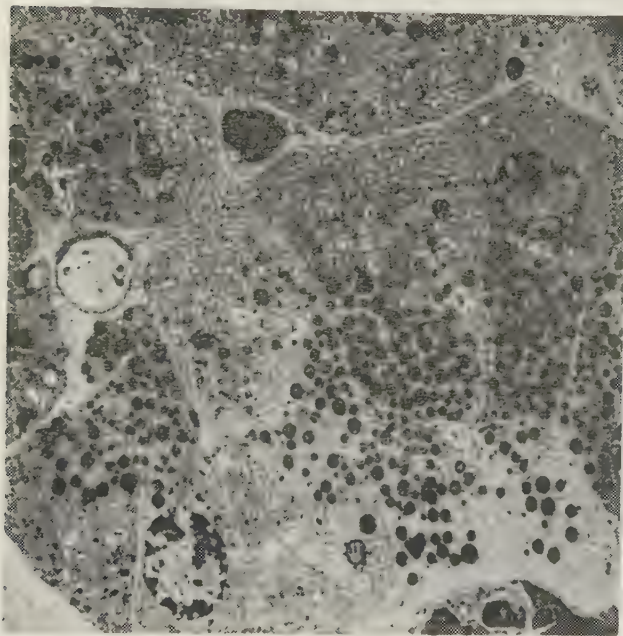


Abb. 26: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 24 Stunden. Anschnitte mehrerer Acini. Stark unterschiedlicher Sekretgranulagehalt der Acinocyten, einige sind sogar fast frei von Granula, neben anderen Epithelien desselben Acinus mit starker Speicherung. Außerdem erhebliche Größenunterschiede der Granula. Die angeschnittenen Kerne von normaler Gestalt. In einigen Acinocyten fokale Degradationen, Vacuolen und Restkörper. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 3000fach

3 Monate Versuchsdauer

In den Acinusepithelien imponieren große Kerne mit Vermehrung und unregelmäßiger Struktur des Euchromatins (Abb. 27). Das Cytoplasma enthält wie schon in den vorangegangenen Tieren zahlreiche Vesikel und einzelne kleinere Vacuolen. Die wenigen Sekretgranula haben sehr

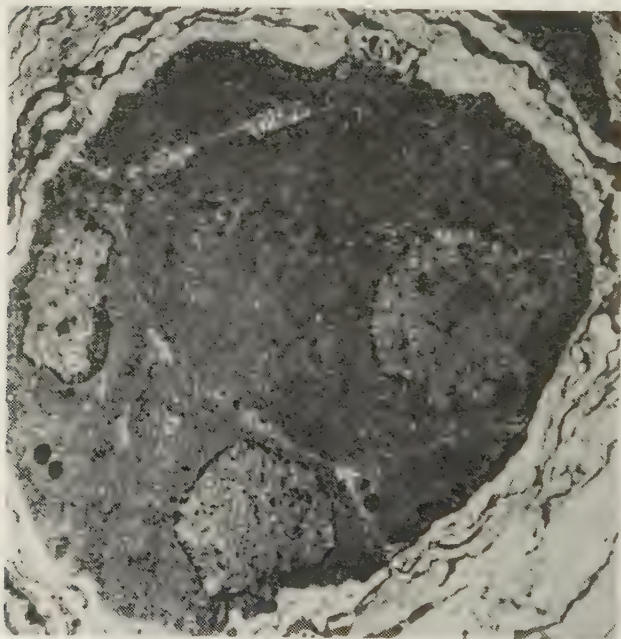


Abb. 27: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal. Versuchsdauer 3 Monate. Anschnitt von fünf Acinusepithelien. Die wenigen Enzymgranula sind zum größten Teil nur gering mit Sekret gefüllt. Das raue endoplasmatische Retikulum überwiegt und ist nur an wenigen Stellen geringgradig vesikulär aufgetrieben. Das Euchromatin der großen Zellkerne ist unregelmäßig strukturiert und vermehrt. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 4500fach

unregelmäßige Formen und sind unterschiedlich stark angefüllt. Sie sind oft nur teilweise von einer Membran umhüllt. Außerdem fallen lysosomale Strukturen auf, die geknäueltes membranartiges Material enthalten nach Art der "focal cytoplasmatic degradation" des umschriebenen Cytoplasmauntergangs. Teilweise findet sich in ihnen noch zusätzlich Sekret. Mitochondrienschwellungen sind auch in diesen Tieren zu beobachten.

7 Monate Versuchsdauer

Die Kerne der Acinocyten sind vergrößert und enthalten vermehrt Euchromatin, das eine ungleichmäßige rauhe Struktur hat. Eine Vesikulierung des Cytoplasmas ist nur noch in sehr geringem Ausmaß sichtbar. Jedoch ist das raube endoplasmatische Retikulum stellenweise zu großen Zisternen erweitert. Es sind nur wenige Sekretgranula zu sehen. Einzelne sind von einer dicken Membran umgeben, die keinen doppelten Aufbau erkennen läßt. Es bestehen Verbindungen zu den auch hier wieder vorkommenden zahlreichen Lysosomen. Ferner Schwellung und Elongation der Mitochondrien (Abb. 28).



Abb. 28: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
intraductal. Versuchsdauer 7 Monate.
Vergrößerter Acinocytenkern mit rauh strukturiertem, vermehrtem Euchromatin. Endoplasmatisches Retikulum liegt überwiegend in der Raufform vor und ist nur in kleinen Abschnitten geringgradig vesikulär aufgetrieben. Mehrere Mitochondrien sind geschwollen und stark elongiert. In der supranucleären Zone mehrere lysosomale Strukturen mit osmiophilen granulären Einschlüssen und teilweise auch membranartigem Material.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 10000fach

Gruppe I.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subcut., einmalige Injektion)

8 Stunden Versuchsdauer

Die Kerne der Gangepithelien sind zum Teil vergrößert, besitzen mehrere kleine Nucleoli und ein randständig kondensiertes Chromatin (Abb. 29). Die Mikrovilli sind rarefiziert und verkürzt. Das Cytoplasma liegt nahezu ausschließlich in seiner glatten Form vor und enthält

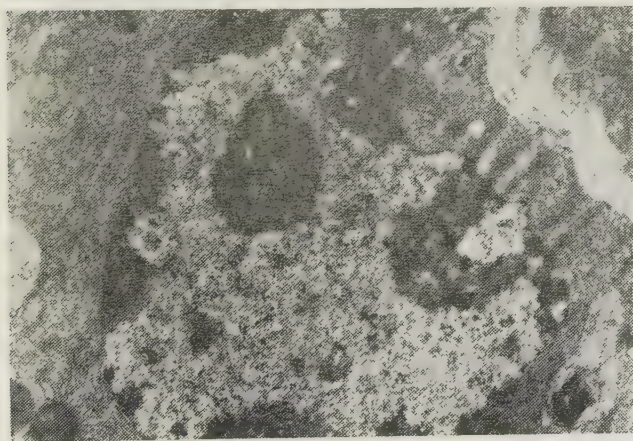


Abb. 29: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subcut., Versuchsdauer 8 Stunden. Vergrößerter ungleichmäßig begrenzter Acinocytenkern mit rauh strukturiertem Euchromatin und groben peripheren Verdichtungen. Der Nucleolus liegt exzentrisch und ist vergrößert. Das raue endoplasmatische Retikulum ist nur an einzelnen Stellen geringgradig vesikuliert. Geschwollenes Mitochondrion, das geknäuelte membranartige Strukturen enthält. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 8000fach

mehrere Lysosomen mit dicht osmiophil dargestelltem Inhalt. Die Interzellularräume sind gehörig schmal. Die Zellbasis, die wie die Interzellulargrenzen zahlreiche Ausläufer aufweist, wird von einer intakten Basalmembran begleitet (Abb. 30).

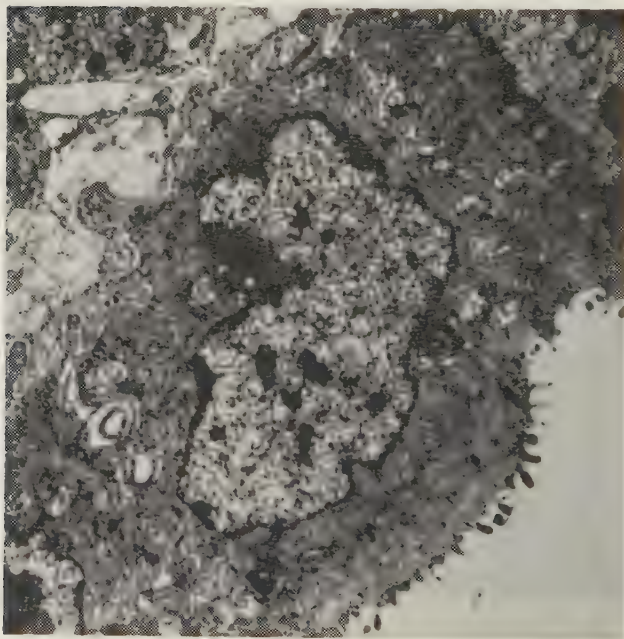


Abb. 30: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös. Versuchsdauer 8 Stunden. Gangepithelzelle mit großem, unregelmäßig geformtem Kern. Ungleichmäßig strukturiertes Chromatin. Im Cytoplasma einige Lysosomen mit myelinartigem Inhalt. Die Basallamina als untere Epithelgrenze ist besonders gut zu erkennen. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 10000fach

5 Monate Versuchsdauer

Ungleichmäßiges Karyoplasma in einzelnen vergrößerten und oft unregelmäßig begrenzten Acinuszellkernen. Die unterschiedlich großen Sekretgranula sind ungleichmäßig angefüllt und teilweise nicht vollständig von einer Membran umgeben. Im Wechsel mit diesen normal ausgereifte Granula. Insgesamt besteht eine Verarmung der Acinocyten an Granula. Die Lysosomen in Acinocyten und Gangepithelien, sowie Auftreibungen und Vesikulierung des rauen endoplasmatischen Retikulums sind auch hier vorhanden. Reichlich freie Ribosomen. In einigen Acinocyten besteht eine leichte basale Vesikulierung des Cytoplasmas. Mitochondrienschwellungen und Autophagolysosomen sind auch hier zu beobachten (Abb. 31).

7 Monate Versuchsdauer

Im Pankreas der Tiere finden sich bizarr geformte Kerne mit Verarmung an Heterochromatin sowohl der Acinocyten wie auch der Gangepithelien. Das Cytoplasma ist fokal lytisch. Die Cisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums sind dezent bis auffallend erweitert. Lysosomen und Mitochondrienschwellungen wie in den Tieren dieser Gruppe, die 5 Monate im Versuch standen, treten auch hier auf (Abb. 32 und 33).

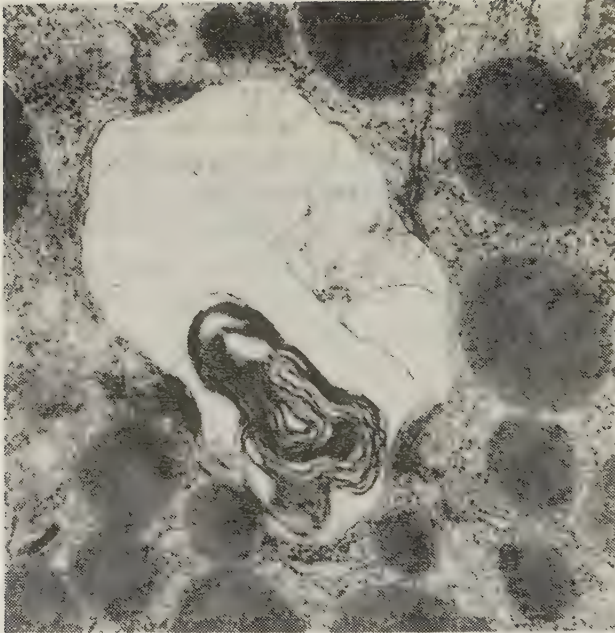


Abb. 31: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
suberös. Versuchsdauer 5 Monate.
Lysosomen mit geknäuelten Membranen als Inhalt,
die zum Teil in Auflösung begriffen sind. An
einer Lysosomenbegrenzung diffuse wolkige Struk-
turen. Sekretgranula von stark unterschiedlicher
Größe. Einige sind teils scharf begrenzt und lie-
gen zum Teil ohne Abgrenzung im Cytoplasma. Das
endoplasmatische Retikulum liegt überwiegend in
seiner glatten Form vor.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 30000fach

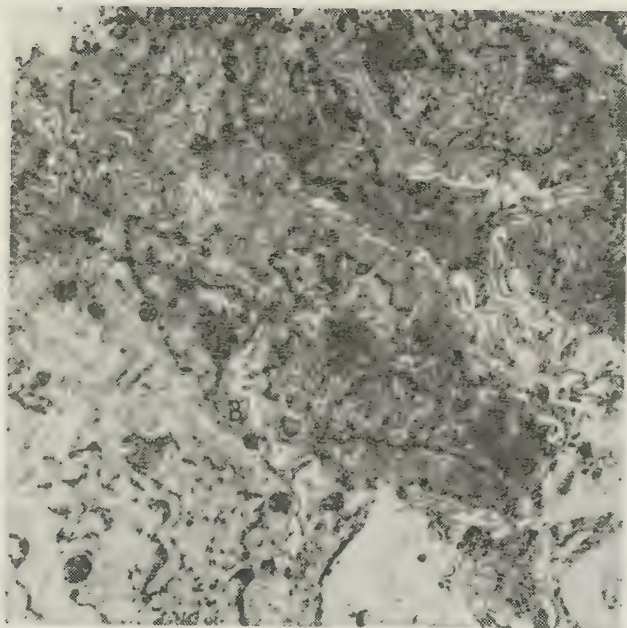


Abb. 32: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös. Versuchsdauer 7 Monate. Gängepithelzellen mit bizarr geformten Kernen. Heterochromatin vorwiegend randständig konzentriert. Euchromatin von unregelmäßiger retikulärer Struktur. Im Cytoplasma einzelne sekretorische Granula. Cytoplasma am gangnahen Zellpol (L) leicht vesikulär verändert. Zellbasis (B) unregelmäßig geformt und mit zahnradartig ineinander greifenden Zellfortsätzen, denen sich die Basalmembran anschmiegt. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 7000fach

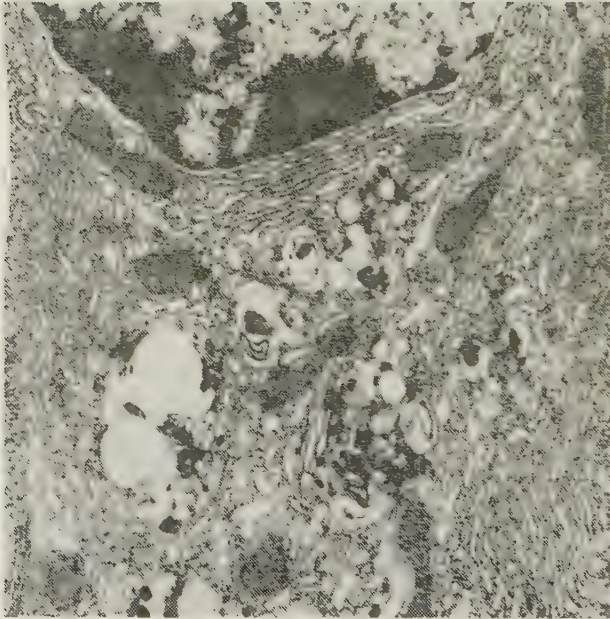


Abb. 73: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös. Versuchsdauer 7 Monate. Massives Auftreten von Autophagolysosomen und Vacuolen in einem Acinocyten. Inhalt imponiert als membranartige Strukturen oder als freies Sekret, zum Teil gleichzeitig nebeneinander in einem Lysosom. Rauhes endoplasmatisches Retikulum stellenweise minimal vesikuliert. Reichlich freie Ribosomen. Der Zellkern enthält an der Peripherie abschnittsweise stark kondensiertes Chromatin. Durchgehend erhaltener perinucleärer schmaler Raum. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 15000fach

Gruppe I.3.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal monatlich)

5 Monate Versuchsdauer

Das Karyoplasma ist unregelmäßig strukturiert. Sekretgranula fallen in allen Entwicklungsstadien durch ungleichmäßige Füllung auf. Häufig fehlt eine Membran. Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist leicht vesikuliert und seine Doppelmembran weicht auseinander. Ein Acinuszellanschnitt ist ganz ohne Granula. Er enthält nur auffälliges rauhes endoplasmatisches Retikulum und membranartige Strukturen. In den Autophagolysosomen findet sich reichlich scholliger und membranartiger Inhalt. Die Acinocyten enthalten teilweise geschwollene Mitochondrien (Abb. 34).

7 Monate Versuchsdauer

Zwischen den Gangepithelien im exokrinen Pankreas dieser Tiere imponieren verbreiterte Interzellularspalten. Teilweise finden sich in den Spalten myelinartige Figuren. Die Zellkerne sind von unregelmäßiger Form und besitzen ein irreguläres Karyoplasma. Einige Lysosomen enthalten membranartige Strukturen und freies Sekret. Einzelne Mitochondrien sind mäßig bis stark geschwollen (Abb. 35). Das Karyoplasma der Acinocytenkerne ist unregelmäßig strukturiert. Die Doppelmembranen des überwiegend rauhen endoplasmatischen Retikulums weichen leicht auseinander. Außerdem finden sich im Acinocytenplasma unregelmäßig verteilt Sekretgranula von unterschiedlicher Größe und inhomogenem Inhalt. Die Mitochondrien sind wie die der Gangepithelien leicht geschwollen.

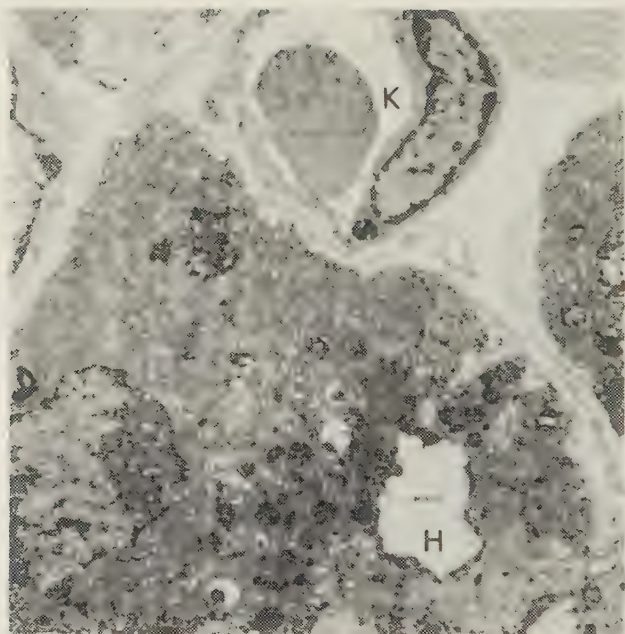


Abb. 34: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
einmal monatlich intraperitoneal.
Versuchsdauer 5 Monate.
Acinusanschnitte. Heterochromatin von ungleich-
mäßiger Struktur. Doppelmembran des rauhen endo-
plasmatischen Retikulums leicht auseinanderge-
hen und herdförmig mit zwiebelschalenartiger
Schichtung. Sekretgranula in Zahl, Form, Füllungs-
grad und Größe sehr unterschiedlich. Grob-zister-
naler Hohlraum mit zum Teil zart retikulär struk-
turiertem Inhalt (H). Anschnitt einer Kapillare
mit einem Erythrozyten (K).
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 7000fach

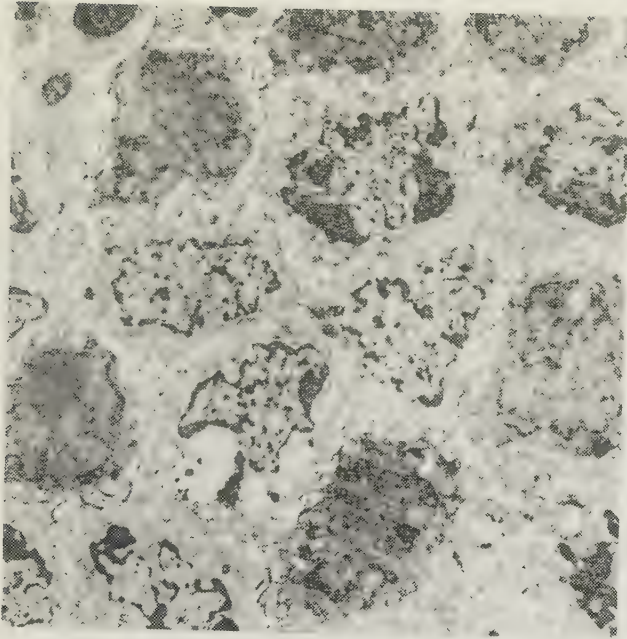


Abb. 35: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj.
einmal monatlich intraperitoneal.
Versuchsdauer 7 Monate.
Gruppe von Gangepithelzellen. Unregelmäßig ge-
formte Zellkerne mit inhomogener Verteilung des
zum Teil peripher kondensierten Chromatins.
Interzellulärspalten abschnittsweise verbreitert.
In einzelnen Epithelzellen Sekretgranula und
Fetttröpfchen.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 7000fach

Gruppe I.3.3. (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich)

11 Wochen Versuchsdauer

Die Acinocytenkerne sind regelmäßig begrenzt und oft recht groß. Sie enthalten reichlich ungleichmäßig dichtes Euchromatin (Abb. 36). Die wenigen Zymogengranula haben sehr unregelmäßige Formen und erscheinen zum Teil leer oder nur teilweise mit Sekret gefüllt. Oft fehlt eine membranöse Begrenzung. Die sackförmigen oder cystischen Erweiterungen des rauen endoplasmatischen Retikulums

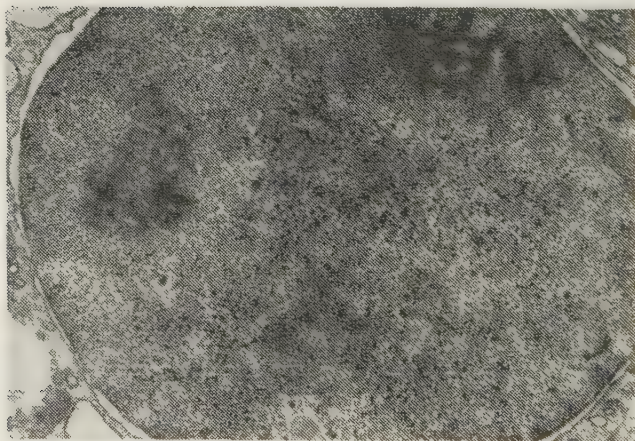


Abb. 36: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. einmal wöchentlich intraperitoneal. Versuchsdauer 11 Wochen. Vergrößerter Acinocytenkern mit reichlich dichtem, ungleichmäßig strukturiertem Euchromatingehalt und zwei unterschiedlich großen Nucleolen. Schmäler perinucleärer Randsaum. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 15000fach

enthalten abschnittsweise feine Membranstrukturen, wie sie sich neben Sekrettröpfchen auch in den Autophagolysosomen finden. In dem fokal lytischen Cytoplasma imponieren außerdem Mitochondrienschwellungen (Abb. 37).

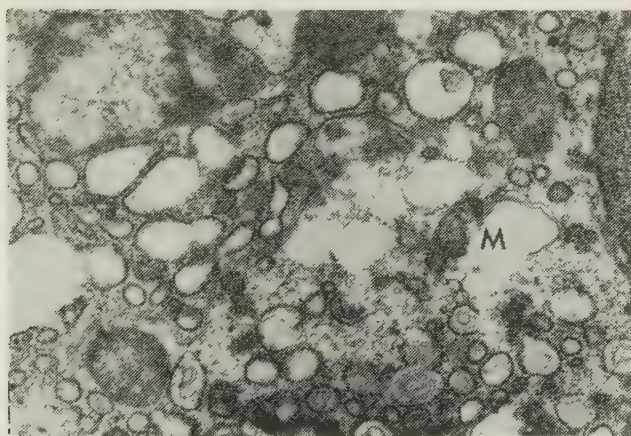


Abb. 37: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. einmal wöchentlich intraperitoneal. Versuchsdauer 11 Wochen. Acinocyten cytoplasma mit vesikulär erweitertem rauhem endoplasmatischem Retikulum, das teilweise myelinartige Strukturen enthält. Fokale Lyse des Cytoplasmas, in dem einzelne nicht abgegrenzte Vacuolen vorliegen. Reichlich freie Ribosomen. Einzelne stark vergrößerte geschwollene Mitochondrien mit Abbruch der Cristae (M). Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 16000fach

Gruppe II (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich)

2 Wochen Versuchsdauer

Die Kerne der Epithelien des angeschnittenen kleinen Ganges sind von normaler Struktur. Das Cytoplasma enthält ungleichmäßig große und unregelmäßig gefüllte Granula, außerdem eine große Zahl kleiner Vakuolen und Vesikel. Das Interstitium ist leicht ödematös verändert. Der Ganginhalt besteht aus einer zart retikulären Substanz (Abb. 38). An den Acinocyten finden sich die gleichen Veränderungen wie in den vorher beschriebenen Tieren, Mitochondrienschwellung, Vesikulation des rauen endoplasmatischen Retikulums und pathologisch strukturierte Sekretgranula.

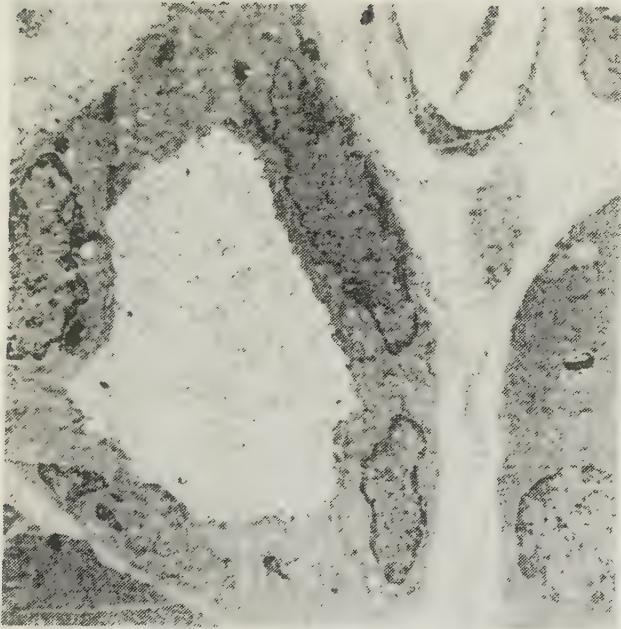


Abb. 38: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl zweimal wöchentlich intraperitoneal. Versuchsdauer 2 Wochen. Anschnitt eines kleinen Ganges. Normal strukturierte Epithelkerne. Im Cytoplasma einige unterschiedlich große Granula mit unregelmäßig strukturiertem Inhalt. Kleine Vakuolen und Vesikel, im Lumen feinretikulärer Inhalt. Stark verkürzte und rarefizierte Mikrovilli. Das Interstitium ist leicht ödematös verändert. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 4500fach

3 Wochen Versuchsdauer

In einem Acinuszellkern fällt der hohe Gehalt an Heterochromatin auf (Abb. 39). Das Cytoplasma enthält unterschiedlich große Sekretgranula, Vesikulierung des rauen endoplasmatischen Retikulums und Mitochondrienauftreibung. Einige Vesikel enthalten Ribosomen, membran-

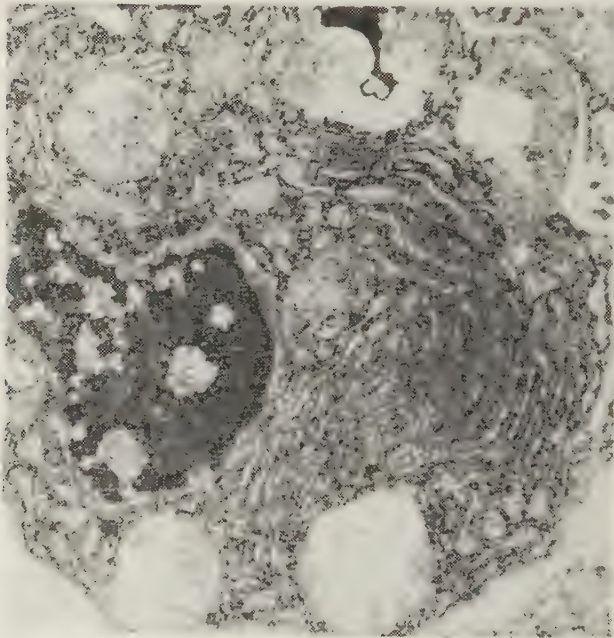


Abb. 39: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters.
20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl
zweimal wöchentlich intraperitoneal.
Versuchsdauer 3 Wochen.
Wenig differenzierte Gangepithelzelle mit sehr
stark heterochromatinhaltigem Kern. Raues endo-
plasmatisches Retikulum leicht tubulär erweitert.
Fünf mittelgroße Vakuolen mit feinretikulär ge-
zeichnetem Inhalt. Reichlich freie Ribosomen.
Elektronenmikroskopische Aufnahme.
Vergr. 20000fach

artige Strukturen, amorphes Material und schollige Figuren. Im Zellplasma finden sich reichlich freie Ribosomen. Die Gangepithelien besitzen konfluierende, unregelmäßige, unterschiedlich große Sekretgranula (Abb. 40).

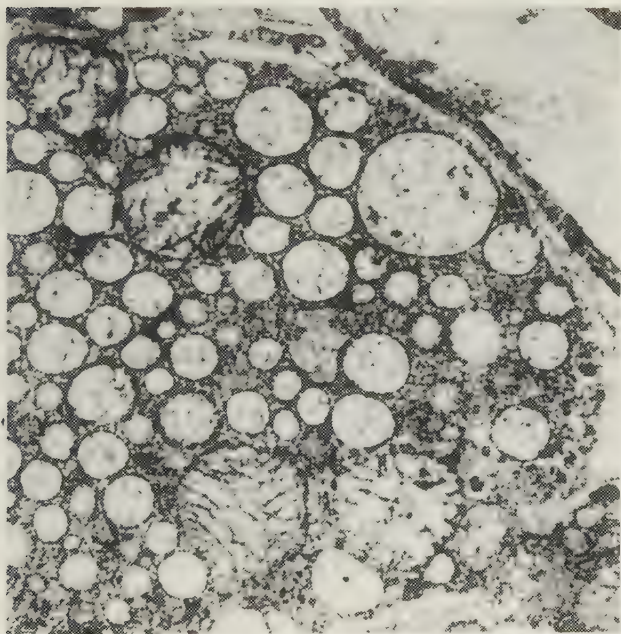


Abb. 40: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 20 m./kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl zweimal wöchentlich intraperitoneal. Versuchsdauer 3 Wochen. Reichlich vesikulär verändertes rauches endoplasmatisches Retikulum mit feinretikulärem Inhalt. Zahlreiche geschwollene Mitochondrien und massenhaft freie Ribosomen. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 20000fach

Gruppe III (1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal, einmalige Injektion)

2 Minuten Versuchsdauer

Unmittelbar nach Instillation des Dipropylnitrosamins in das Gangsystem kommt es zu einer granulären Umwandlung der gesamten Drüse. Elektronenmikroskopisch sind die Organellen von Gangepithelien und Acinocyten nur schemenhaft erkennbar. Einzig die bizarren karyorhektischen Kerne ohne Euchromatingehalt sind in dem völlig lytischen Cytoplasma noch gut abzugrenzen. Strukturen in der Nähe der Kerne imponieren wie vollkommen aufgelöstes endoplasmatisches Retikulum mit eingestreuten freien Ribosomen. Die Zellmembranen sind abschnittsweise gut erhalten, an anderen Stellen wieder geben sie ihre Kontinuität auf und das Zellinnere verfließt übergangslos mit dem Interstitium (Abb. 41).

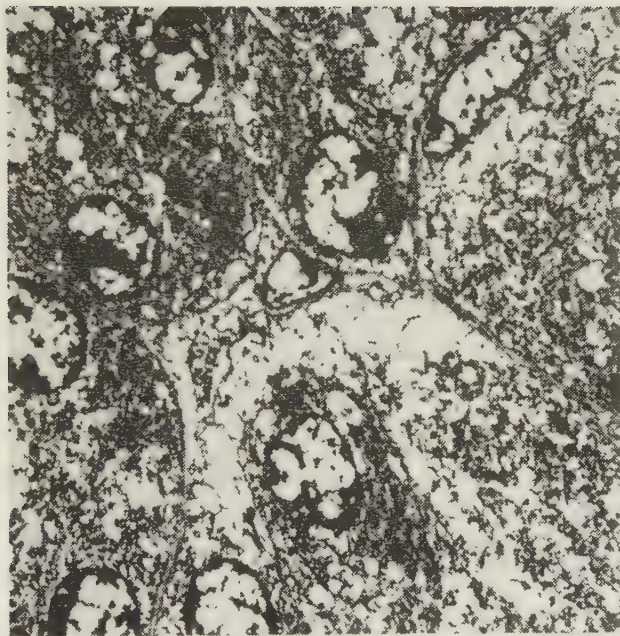


Abb. 41: Exokrines Pankreas des Syrischen Goldhamsters. 1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. einmalig intraduktal. Versuchsdauer 2 Minuten. Gruppe von Acinocyten mit völlig lytischem Cytoplasma. Alle sichtbaren Kerne sind stark karyorhektisch verändert. Andere Organellen sind nicht einmal in Konturen erkennbar. Die Zellmembranen sind noch am besten erhalten. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Vergr. 3000fach

3.4. Ergebnisse der Kernflächenbestimmung

Spalte 1: Zeit nach erster Injektion

Spalte 2: durchschnittliche Kernfläche in einem Zähl-
feld in "Anzahl Rasterpunkte"

Spalte 3: durchschnittliche Kernfläche in einem Ver-
suchstier in "Anzahl Rasterpunkte"

Gruppe 1.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua
pro inj. intraductal, einmalige Injektion) (Abb. 42)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
10 Min	418 418 269 359 348	362	12 h	437 296 292 237 229	298	18 h	237 309 361 357 267	306
90 Min	146 380 290 331 356	301		194 270 203 250 233	230		164 281 288 374 308	283
8 h	401 241 330 317 362	330		378 199 228 276 184	253	24 h	196 238 334 254 239	252
9 h	383 381 348 286 276	335		246 390 296 323 313	315		189 219 265 247 200	224
12 h	369 338 381 226 265	316	18 h	338 257 298 218 366	295		392 239 312 216 152	262

Fortsetzung Gruppe 1.1.

1	2	3	1	2	3	1	2	3
24 h	209		36 h	382		15 d	388	
	236			223			267	
	259			253			209	
	255			179			331	
	260	244		160	239		358	311
	225			352		3 Mo	193	
	221			393			262	
	158			222			351	
	302			321			229	
	420	265		213	300		245	256
	501		2 d	264		7 Mo	371	
	312			188			317	
	287			228			501	
	300			342			455	
	158	312		222	249		287	342
	295		10 d	402		8 Mo	282	
	350			402			400	
	193			411			300	
	289			402			372	
	246	275		328	389		373	345

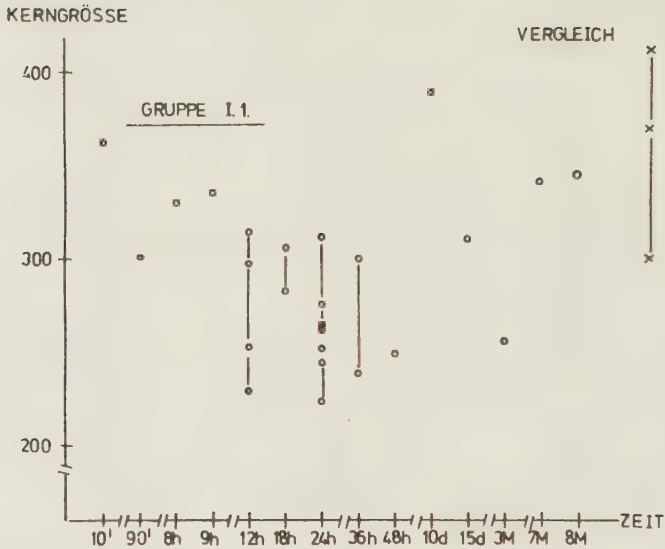


Abb. 42: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe I.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal, einmalige Injektion). Zum Vergleich die Kerngrößen von drei Tieren, die ohne jegliche Behandlung getötet wurden. Die Kerngrößen der Versuchstiere, die 12 bis 48 Stunden und drei Monate im Versuch standen, liegen unterhalb der Spannbreite der Normaltiere. Die Kerngrößen aller weiteren Tiere entsprechen dem Normalkollektiv.

Gruppe I.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua
pro inj. subserös, einmalige Injektion) (Abb. 43)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
3 h	282 208 252 355 358	291	36 h	264 258 211 199 250	236	7 Mo	202 283 286 373 239	277
6 h	316 304 279 350 215	293	48 h	295 301 203 235 154	238		273 270 198 363 192	259
8 h	279 272 248 233 206	248	7 d	147 173 224 276 338	232		354 293 265 303 402	343
12 h	254 343 267 344 407	323	4 Mo	371 336 341 270 319	327			
	454 267 381 315 229	329	5 Mo	316 373 321 406 405	364			

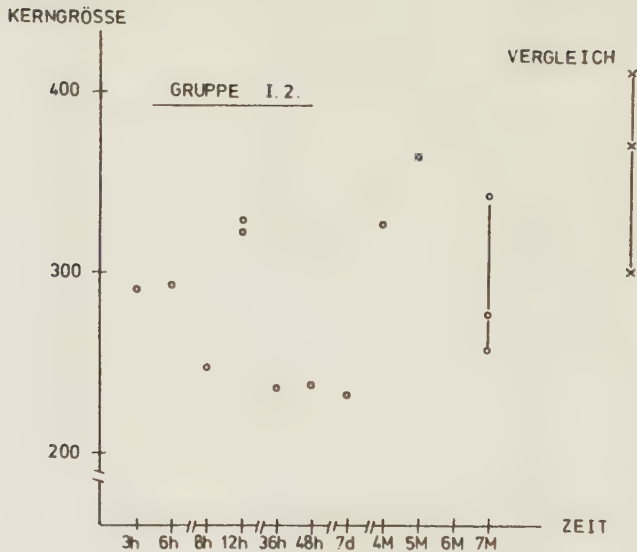


Abb. 43: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe I.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. subserös, einmalige Injektion). Zum Vergleich die Kerngrößen von drei Tieren, die ohne jegliche Behandlung getötet wurden. Die Tiere, die 12 Stunden, 4 und 5 Monate, und eines der Tiere, die 7 Monate im Versuch standen, hatten Acinuszellkerngrößen innerhalb der Spanne der Vergleichstiere. Die vermessenen Kerne der übrigen Tiere lagen unterhalb dieses Bereiches.

Gruppe I.3.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich) (Abb. 44)

1	2	3	1	2	3
5 Mo	395		8 Mo	226	
	359			209	
	235			385	
	179			228	
	167	267		270	263

Gruppe I.3.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal monatlich) (Abb. 45)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
5 Mo	183		5 1/2 Mo	368		8 Mo	234	
	273			270			354	
	269			211			512	
	183			356			426	
	216	225		242	290		377	380
	421		6 Mo	234			329	
	247			166			343	
	189			238			479	
	304			464			299	
	248	287		256	272		326	355
	404		7 Mo	227				
	300			322				
	439			360				
	266			252				
	359	354		365	305			

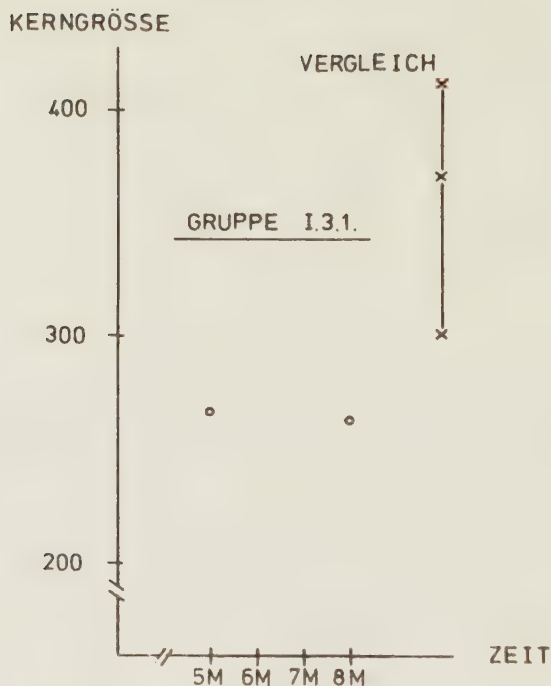


Abb. 44: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe I.3.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich). Zum Vergleich die Kerngrößen von drei Normaltieren, die unbehandelt waren. Die zwei Versuchstiere der Gruppe I.3.1. wiesen kleinere Kerne auf als die Vergleichstiere.

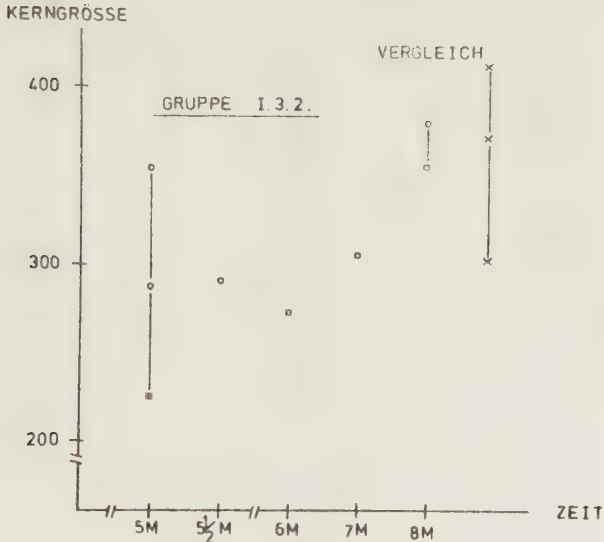


Abb. 45: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe I.3.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal monatlich). Die Vergleichstiere sind ohne jede Behandlung getötet worden. Zwei der Tiere, die nach 5 Monaten untersucht wurden und das 5 1/2- und 6-Monatstier hatten kleinere Kerne des exokrinen Pankreas als die drei Normaltiere, die übrigen Kerngrößen lagen innerhalb deren Spannweite.

Gruppe I.3.3. (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua
pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich) (Abb. 46)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
8 d	303		4 Wo	243		11 Wo	369	
	223			376			248	
	295			369			324	
	390			268			413	
	308	304		261	303		444	360
	288		8 Wo	325			301	
	227			347			252	
	271			355			235	
	202			251			548	
	293	256		204	297		373	342
4 Wo	383			403				
	292			356				
	488			443				
	362			399				
	363	378		319	384			
	314			361				
	222			360				
	158			322				
	260			195				
	276	246		382	324			

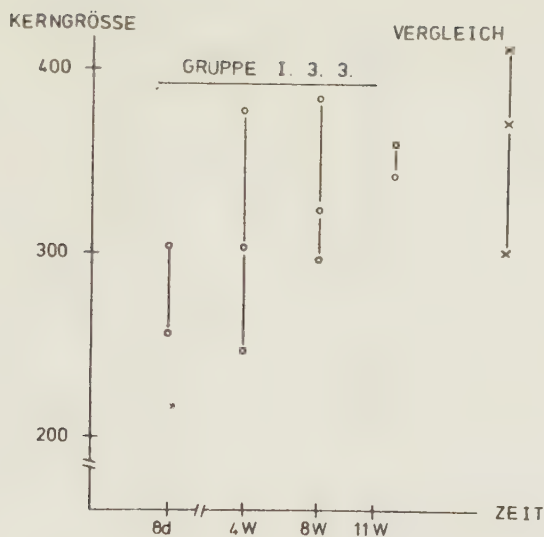


Abb. 46: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe I.3.3. (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich). Die drei Vergleichstiere hatten keinerlei Behandlung erhalten. Die Kerngrößen der Versuchshamster liegen innerhalb der Spannbreite bei den Normaltieren. Lediglich ein Tier, das nach 8 Tagen, und ein Tier, das nach 4 Wochen getötet wurde, hatten kleinere Acinuszellkerne.

Gruppe I.3.4. (40 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua
pro inj. intraperitoneal, zweimal wöchentlich) (Abb. 47)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
7 d	250		15 d	277		6 Wo	261	
	239			319			375	
	228			256			505	
	154			328			326	
	360	246		339	304		403	374
	382		4 Wo	255			333	
	452			313			410	
	389			276			332	
	323			239			294	
	246	358		336	284		303	334
12 d	200			331		7 Wo	248	
	210			233			206	
	200			415			288	
	314			181			220	
	248	234		298	291		497	292
	335		5 Wo	392			496	
	477			265			214	
	270			289			448	
	233			205			347	
	439	351		344	299		316	364
15 d	310			276			254	
	283			304			264	
	306			248			414	
	197			281			388	
	274	274		517	325		336	333

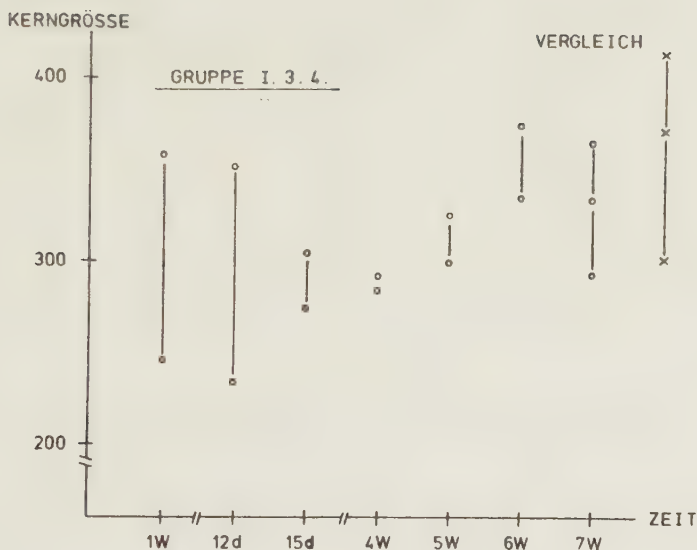


Abb. 47: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe I.3.4. (40 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, zweimal wöchentlich). Zum Vergleich die Kerngrößen von drei Tieren, die keinerlei Behandlung erhalten hatten. Die Kerngrößen der Versuchstiere aus dieser Gruppe liegen fast alle innerhalb der Spannbreite der unbehandelten Tiere. Nur sechs Tiere, die 1 Woche, 12 Tage, 15 Tage, 4 Wochen und 7 Wochen im Versuch standen, hatten kleinere Kerne.

Kontrollgruppe I (0,3 ml reines Aqua pro inj. intra-
peritoneal, einmal wöchentlich) (Abb. 48)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
4 Wo	266		4 Wo	234		8 Wo	362	
	268			250			211	
	359			234			168	
	208			134			260	
	336	287		241	219		400	280
	503		8 Wo	225				
	357			270				
	373			247				
	461			253				
	395	418		214	242			

Gruppe II (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl
intraperitoneal, zweimal wöchentlich) (Abb. 49)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
30 h	265		3 Wo	232		4 Wo	343	
	257			224			445	
	320			395			436	
	241			239			322	
	347	286		311	280		292	367
1 Wo	290			314			371	
	208			332			330	
	217			306			276	
	347			297			348	
	234	259		282	306		373	340
2 Wo	271							
	248							
	243							
	213							
	199	235						

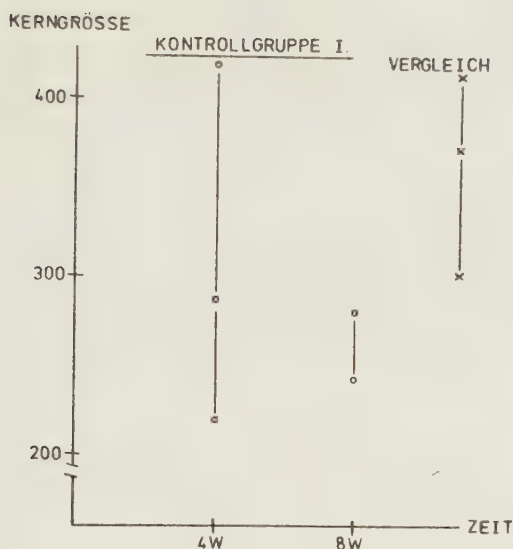


Abb. 48: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Kontrollgruppe I (0,3 ml reines Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal wöchentlich). Zum Vergleich drei Tiere, deren Pankreaten ohne jede Behandlung untersucht wurden. Die mit Wasser behandelten Tiere, die nach acht Wochen getötet wurden, zeigen Acinocytenkerngrößen unterhalb des Vergleichstierbereichs, während die nach vier Wochen untersuchten sowohl größere (ein Tier) als auch kleinere (zwei Tiere) Kerne aufwiesen.

Kontrollgruppe II. (0,3 ml reines Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich) (Abb. 49)

	1	2	3		1	2	3		1	2	3
30 h	401			2 Wo	302			4 Wo	330		
	403				183				277		
	283				339				285		
	303				179				242		
	490	376			268	254			294	286	

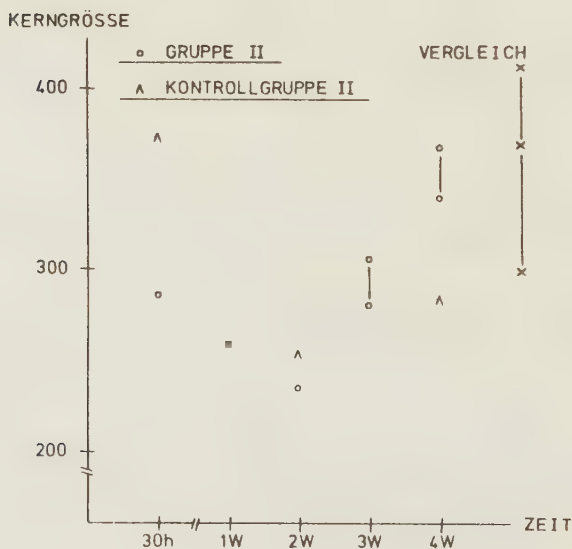


Abb. 49: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe II (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich) und Kontrollgruppe II (0,3 ml reines Olivenöl intraperitoneal, zweimal wöchentlich). Zum Vergleich die Kerngrößen von drei normalen Hamstern.

Drei Tiere der Gruppe II, die 3 und 4 Wochen im Versuch standen und ein Hamster der Kontrollgruppe II, der nach 30 Stunden getötet wurde, hatten Kerngrößen innerhalb der Spanne bei den Vergleichstieren. Alle übrigen Hamster wiesen Acinocytenkerne auf, die durchschnittlich kleiner waren als bei den unbehandelten Tieren.

Gruppe III. (1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraductal, einmalige Injektion) (Abb. 50)

1	2	3
2 Min	309 298 267 368 259	300

(1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmalige Injektion) (Abb. 50)

1	2	3	1	2	3
5 Min	300 215 193 383 426	303	60 Min	286 299 225 366 307	297

Vergleich (drei unbehandelte Versuchstiere) (Abb. 42-50)

1	2	3	1	2	3	1	2	3
	520			285			291	
	376			319			439	
	385			395			358	
	403			271			378	
	378	412		236	301		390	371

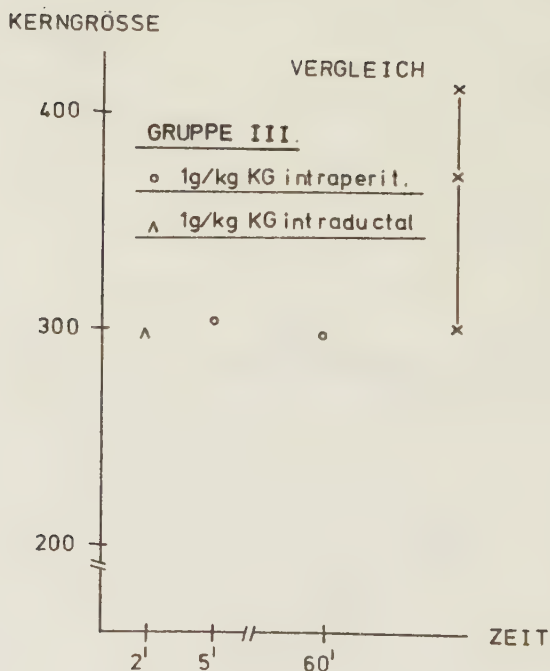


Abb. 50: Graphische Darstellung der Kerngrößen in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei Gruppe III (1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. einmalig intraductal und 1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. einmalig intraperitoneal). Zum Vergleich drei Kerngrößenbestimmungen bei Hamstern, die keinerlei Applikationen erhalten hatten. Die drei Tiere der Gruppe III liegen mit ihren Kerngrößen im unteren Bereich der Spanne der Vergleichsgruppe.

4. DISKUSSION

Man unterscheidet gut- und bösartige Tumoren.

Unter gutartigen Tumoren werden epitheliale und mesenchymale Geschwülste verstanden, die der Regulation des Organismus unterworfen sind und demzufolge ein begrenztes Wachstum aufweisen. Sie besitzen keine Autonomie.

Bösartige Tumoren stellen autonome geschwulstmäßige Wachstumsprozesse körpereigener epithelialer und mesenchymaler Zellen dar, die nicht den Regulationsmechanismen des Organismus unterworfen sind (HOLLE, 1967; MEISSNER u. WARREN, 1971; ALBERTINI, 1974; SANDRITTER u. BENEKE, 1974).

4.1. Krebstheorien

Für die Auslösung von bösartigem Tumorwachstum gibt es offenbar viele Ursachen, die zum Teil erwiesen sind, zum Teil umstritten.

Im einzelnen werden folgende Theorien diskutiert:

- Reiz- bzw. Hyperregenerationstheorie
- Keimversprengungstheorie
- Strahlentheorie und Auslösung durch andere physikalische Noxen
- Hormontheorie
- chemische Karzinogenese
- Infektion mit Viren
- Mutationstheorie
- Vererbungstheorie.

Reiz- bzw. Hyperregenerationstheorie (BÜCHNER, 1975)

Den durch ständigen Reiz entstehenden Geschwülsten liegt ein fortwährender Wechsel von Zerstörung und Regeneration des Ursprungsgewebes zugrunde. Im Rahmen der übersteigerten Regeneration kommt es mehr und mehr zu Zellatypien und eventuell zur Entstehung einzelner maligner Zellen, die krebsartiges Wachstum zeigen können. Als Beispiele für diese Theorie gelten das sekundäre Magenkarzinom nach chronisch peptischem Ulcus, das Gallenblasenkarzinom nach jahrelanger Cholecystitis evtl. mit Gallensteinen, das Leberkarzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose oder ein Hautkrebs am Rande von Verbrennungsgeschwüren bzw. einem Ulcus cruris und das sogenannte Fistelkarzinom. Auf diesen Zusammenhang hat bereits VIRCHOW (1863) hingewiesen.

Auch auf dem Boden von chronischen Parenchymhyperplasien können sich Krebse entwickeln, beispielsweise das Schilddrüsenkarzinom bei Kropf oder bei Behandlung des M. Basedow mit Thioharnstoffen. Außerdem ist beim M. Cushing das Karzinom der Nebennierenrinde gehäuft und das Mammakarzinom nach der Induktion von Hyperproliferation durch Östrogene.

Keimversprengungstheorie (BÜCHNER, 1975)

Nach dieser Theorie entwickeln sich Geschwülste dort, wo versprengtes Keimgewebe liegengeblieben ist, oder auf einer früheren Entwicklungsstufe stagniert, da das Geschwulstwachstum nur von relativ undifferenzierten Zellen ausgehen kann.

Als Beispiele seien genannt der Hypophysengangstumor aus Resten des Hypophysengangs, das Adamantinom, ausgehend von liegengebliebenen Resten des embryonalen

Schmelzorgans, ferner das Melanoblastom und das Adenosarkom der Niere des Kindesalters.

Unter die dysontogenetische Entstehungsursache (Keimversprengung) von malignen Tumoren zählt man z.T. auch die multiplen Geschwülste eines Systems durch Entwicklungsfehler, wie z.B. die Neurofibromatosis Recklinghausen, die von Hippel-Lindau-Krankheit, das Sympathikoblastom und die Gliome des Gehirns, die in den ersten zehn Lebensjahren auftreten.

Strahlen und andere physikalische Noxen

SOLHEIM (1977) konnte bei Ratten durch Bestrahlung des Femurs mit ^{90}Sr und ^{90}Y bösartige Tumoren erzeugen. Die Latenzzeit betrug zwischen 180 und 360 Tagen, teilweise auch länger. Der Mechanismus, der zur Entartung geführt hat, ist im einzelnen unbekannt. Die Entartung ist jedoch nicht durch Mutationen in sich schnell regenerierenden Bezirken verursacht, denn die Tumoren entstanden in Gewebsbereichen, in denen die Strahlung eine degenerative Wirkung hatte, in denen also alle Zellarten vermindert waren.

In Japan stellte man fünf Jahre nach den Atombombenabwürfen von 1945 einen Gipfel an akuten Leukämien und chronischen myeloischen Leukämien fest. Dabei bestand eine lineare Beziehung zwischen der Strahlendosis und der Leukämierate. Auch die Häufigkeit an Schilddrüsentumoren stieg nach der Exposition an. Außerdem wird auf die höhere Frequenz an Schilddrüsentumoren nach therapeutischer Thymusbestrahlung hingewiesen (MILLER, 1978).

Auch nach Thorotrastanwendung sind Malignome beobachtet worden. Thorotrast, kolloidales Thoriumdioxid, wurde bis 1950 vor allem in der Angiographie als

Kontrastmittel verwendet. ²³²Thorium ist ein alpha-, beta- und gamma-Strahler mit einer Halbwertszeit von $1,4 \times 10^{10}$ Jahren. Die Latenzzeit der Tumoren lag zwischen 20 und 35 Jahren. Es handelt sich bei ihnen um maligne Hämangioendotheliome der Leber (BÜCHNER, 1975; EDER u. GEDIK, 1977), Osteosarkome (SINDELAR et al., 1978) und Nierenbeckenkarzinome (VERHAAK et al., 1974). VERHAAK et al. (1974) untersuchten 10 Fälle von Patienten mit früheren Thorotrast-Pyelographien und fanden nur in zwei Fällen 24 und 25 Jahre nach Exposition keine Nierenbeckenepithelanomalien. Vier Patienten hatten invasive Nierenbeckenkarzinome, ein Patient nach 35 Jahren ein Carcinoma in situ des Nierenbeckens, drei Patienten hatten 35 und 37 Jahre nach der Exposition dys- und metaplastische Veränderungen des Nierenbeckenurothels. Außerdem sind sogenannte Thorotrastome, Fibrosarkome und Hämoblastosen beschrieben worden (van KAICK u. BECKENBACH, 1972; van KAICK et al., 1973, 1974, 1977). RICHTER beschrieb 1977 eine Beobachtung von Thorotrastose der Leber und der Milz nach einer Karotisangiographie 28 Jahre vor dem Tode. Der Patient ist an den Folgen eines sklerodermieähnlichen Krankheitsbildes verstorben, wobei offen bleiben mußte, ob es sich dabei um eine zufällige Koinzidenz oder um einen pathogenetischen Kausalzusammenhang zwischen Thorotrastose und Sklerodermie handelte.

Nach Röntgenbestrahlungen kann es zum Röntgenkrebs, meist einem Hautkrebs, kommen und zwar an den Körperstellen, wo die Strahlen aufgetroffen sind. Die Karzinome haben eine lange Latenzzeit. Ihre Entwicklung ist fast ausschließlich von der Höhe der Gesamtdosis abhängig (FISCHER, 1956).

Eine andere physikalische Tumorursache ist das Asbest. Nach einer Latenz von drei bis vier Dekaden nach Asbeststaubexposition entwickeln sich überdurchschnittlich

häufig Pleuramesotheliome. Umgekehrt kann man in 85 % der Pleuramesotheliome Asbest nachweisen. Außerdem kommt dem Asbeststaub eine potenzierende Wirkung auf die Kanzerogenität von Zigarettenrauch zu (MILLER, 1978).

Hormontheorie

Auch Hormone scheinen bei der Tumorentstehung eine Rolle mitzuspielen. EDMONDSON et al. (1976) stellten bei 42 Patientinnen mit Leberzelladenomen eine sehr lange Einnahme von oralen Antikonzeptiva fest. Bei all diesen Frauen war das zugeführte Hormon das synthetische Östrogen Mestranol.

MILLER (1978) führt in einer zusammenfassenden Arbeit das Diäthylstilböstrol (DES) als placentagängiges Karzinogen auf. Die Kinder der vor der 13. Schwangerschaftswoche mit DES behandelten Mütter entwickelten Clear-Cell-Carcinome der Vagina. Der Altersgipfel lag um das 19. Lebensjahr. In derselben Arbeit wird auch auf Lebertumoren hingewiesen, die mit einer Latenz von nur zwei Monaten nach Behandlung mit anabolen Androgenen auftraten.

Chemische Karzinogenese

Verschiedene Pharmaka spielen bei der Tumorgenese eine Rolle. KÜNG (1976) stellte bei der Untersuchung von ca. 24 700 Autopsiefällen der Jahre 1963 - 1973 in Zürich eine signifikante Beziehung zwischen dem Abusus von Phenacetin, einem Analgetikum, und dem Auftreten von Nierenbecken- und Harnblasenkarzinomen fest. Ferner sei ein Zusammenhang des Phenacetinabusus mit hypernephroiden Karzinomen nicht auszuschließen.

In der Krebstherapie verwendete cytotoxische Agentien, wie zum Beispiel Cyclophosphamid und Chlorambucil, steigern die Rate der Non-Lymphocyten-Leukämien (MILLER, 1978).

Neben diesen Pharmaka gibt es noch eine Fülle weiterer chemischer Kanzerogene:

Kanzerogene Kohlenwasserstoffe

aromatische Amine

Mustards und Äthylenimine

Harnstoffderivate

halogenierte aliphatische Verbindungen

diverse Kunststoffe

anorganische Verbindungen (Arsen, Blei, Nickel, Eisen)

Nitrosoverbindungen

(SANDRITTER u. BENEKE, 1974; SCHMÄHL, 1977; HABS u. SCHMÄHL, 1978).

Von diesen Substanzgruppen wirken z.B. die Kohlenwasserstoffe lokal kanzerogen, während die Nitrosoverbindungen resorbiert werden, im Körper einen Umbau erfahren und erst dann als Kanzerogen wirksam sind. Darauf wird bei der Besprechung des Dipropylnitrosamins noch näher eingegangen.

Infektion mit Viren

In letzter Zeit werden immer häufiger virale Infektionen als Ursachen oder mitverursachende Faktoren bei der Entstehung von Tumoren diskutiert.

Mit Polyoma-Viren lassen sich in Mäusen Leukämien, subkutane Fibrosarkome und epitheliale Thymustumoren erzeugen. Beim Menschen verursachen Papilloma-Viren Warzen. In der Herpes-Virus-Gruppe gibt es eine Fülle von Beobachtungen.

Herpes-Viren kommen assoziiert vor mit renalen Adenokarzinomen beim Frosch, mit Neurolymphomatose bei Hühnern und mit Lymphomen des Kaninchens. Diskutiert wird ein Beteiligtsein an der Genese des Portiokarzinoms und des M. Hodgkin des Menschen.

Dem Epstein-Barr-Virus, dem Erreger der infektiösen Mononukleose, wird Bedeutung in der Ätiologie des Burkitt-Lymphoms, des Nasopharynxcarcinoms und eventuell der chronischen lymphatischen Leukämie beigegeben (SUGANO, 1975; LENNERT, 1978; LENNERT et al., 1979).

Papova-Viren kommen assoziiert mit Warzen, Larynxpapillomen und Meningeomen des Menschen vor (BIRKMAYER, 1977). Bei Hamsterversuchen mit BK-Virus, einem menschlichen Papova-Virus, fanden CORALLINI et al. (1978) nach zweieinhalb bis neun Monaten Latenzzeit in 82 % der Tiere Tumoren (Ependymome, Osteosarkome, Adenokarzinome, Angiosarkome, Angiome, Lymphome, Seminome und Karzinome der Pankreasinseln).

OLSON und CAPEN (1977) induzierten durch intratibiale Injektion von Molony-Sarkoma-Virus (MSV) in ein- und vier Tage alten Ratten die Bildung von Osteosarkomen.

Der Mechanismus der Transformation von normalen Zellen in Tumorzellen ist bei DNA- und RNA-Viren unterschiedlich. Wirtszellen für DNA-Viren sind entweder permissiv oder nicht permissiv. In permissiven Systemen (z.B. Affenzellen für SV-40) findet nur eine Replikation der Viren statt, ohne daß die normale Wirtszelle in eine Krebszelle übergeht. Sie geht allerdings bei der Freisetzung der neuentstandenen Viruspartikel zugrunde.

In nicht-permissiven Systemen findet nach der Infektion keine Virusvermehrung statt. Die DNA des eingebrachten Virus wird in die zelleigene DNA mit eingebaut und damit zum hereditär stabilen Bestandteil ihres

genetischen Codes. Diese zusätzliche Information aus dem onkogenen Virus transformiert die Wirtszelle zur Krebszelle, die sich unkontrolliert vermehrt, ohne jedoch neue Viren zu produzieren. Daraus folgt für DNA-Viren, daß man in durch Transformation entarteten Zellen keine Viren mehr nachweisen kann. Der Virusnachweis gelingt erst wieder, wenn man nicht-permissive Zellen in ein permissives System überimpft. RNA-Viren (z.B. Rous-Sarkom-Virus) enthalten neben ihrer RNA zusätzlich noch das Enzym "Reverse Transkriptase". Dieses Enzym macht es möglich, nach der Information der Virus-RNA einen komplementären DNA-Strang zu synthetisieren, der dann wiederum - als vererbbarer Bestandteil eingebaut in die zelleigene DNA - die normale Zelle zur Tumorzelle transformieren kann. Durch RNA-Virus-Infektion entartete Zellen produzieren, im Gegensatz zu den DNA-infizierten, gleichzeitig neue Viren, ohne dabei zugrunde zu gehen. Diese Virusausschleusung ohne Cytolyse wird "budding" genannt. Man kann also in Tumoren durch RNA-Viren die Viren nachweisen (KLIETMANN, 1976).

Mutationstheorie und Vererbung

In jeder Zelle ist eine spontane Änderung der Erbsubstanz möglich, doch hängt die Mutationsrate ab von dem Gewebe, der Rasse und dem Zeitpunkt der Individualentwicklung (FISCHER, 1956). Mutationen können in Körperzellen oder in der Keimbahn auftreten. Im zweiten Fall ist die Erbllichkeit der neuerworbenen Eigenschaft die Folge (RÜDIGER, 1978). Meist liegt ein einfacher Erbgang vor. Zum Beispiel treten das bilaterale Retinoblastom und der bilaterale Wilmstumor meist familiär auf. Andere erbliche Geschwülste sind das Neuroblastom,

das Phäochromocytom, das Sipple-Syndrom (medulläres Schilddrüsenkarzinom, häufig mit Phäochromocytom assoziiert). Außerdem gibt es eine familiäre, oft multipel wachsende Form des malignen Melanoms (RÜDIGER, 1978).

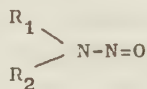
Zur Bekräftigung der Mutationstheorie dient die Tatsache, daß sich mit den gleichen Mitteln, mit denen experimentell Mutationen induziert werden können, auch Tumoren erzeugen lassen (FISCHER, 1956).

Diese unterschiedlichen Krebsentstehungstheorien stehen nicht nebeneinander. Bei der Entwicklung der Mehrzahl der Tumoren handelt es sich um synkarzinogene Vorgänge, das heißt, mehrere Faktoren gemeinsam bewirken letztendlich die Krebsentstehung (HECKER, 1975).

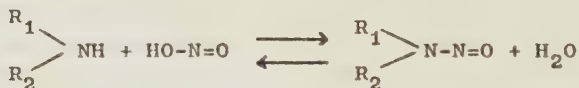
Karzinogen wirkende Substanzen sind z.T. in ihren Gruppeneigenschaften definiert, jedoch wirken oft nicht die Substanzen direkt, sondern nach Metabolisierung über ihre Derivate. Somit ergibt sich ein unüberschaubares Spektrum an Wirkungsmöglichkeiten (HABS u. SCHMÄHL, 1979). Unter den zahlreichen chemischen Verbindungen und Substanzen gelten die Nitrosamin-Verbindungen als eine Stoffgruppe, die in Abhängigkeit von ihrem chemischen Aufbau, von Dosis, Individuum und Organ zu sehr unterschiedlichen Veränderungen führen kann. Da Nitrosamine in einem hohen Prozentsatz in der Nahrung enthalten sind und sehr oft im Intermediärstoffwechsel auftreten, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluß von Dipropylnitrosamin auf das exokrine Pankreas des Syrischen Goldhamsters unter besonderer Berücksichtigung der Frühveränderungen untersucht.

4.2. Nitrosamine

Nitrosamine sind organische Verbindungen mit folgender allgemeiner chemischer Formel:



Sie entstehen aus der Reaktion von sekundären Aminen mit salpetriger Säure:

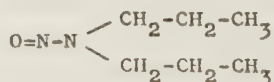


Nitrosamine sind ölige oder feste Stoffe, die in Wasser nur geringgradig löslich sind. Es sind weitverbreitete kanzerogene Substanzen. Sie kommen z.B. vor in Zigarettenrauch, nitritbehandelten Gewürzen und gebratenem Schinken. Auch die Bildung auf bakteriellem Wege, z.B. durch die Darmflora, ist bekannt.

Nitrosamine finden Verwendung als Explosivstoffe, zum Nachweis und zur Reinigung sekundärer Amine und als vorübergehender Schutz von Aminogruppen (NEUMÜLLER, 1974).

4.2.1. Dipropylnitrosamin

Dipropylnitrosamin ist ein symmetrisch substituiertes Dialkylnitrosamin mit der Formel



Es ist eine gelbliche ölige Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser von annähernd 10 g/l (DRUCKERY et al., 1967).

4.3. Effekte von Nitrosaminapplikation in Versuchstieren

Die Wirkungsweise von Nitrosaminen hängt von der Art des Nitrosamins und der Versuchstierspezies ab. Sehr viele wirken kanzerogen (DRUCKERY et al., 1963; POUR et al., 1974, 1975; LEVITT et al., 1977; POUR et al., 1977; REZNIK u. MOHR, 1977; ALTHOFF et al., 1978; SCHMÄHL et al., 1978). Auch die Verteilung des Organbefalls ist von dem Nitrosaminderivat und der Tierart abhängig. So werden bei Hamstern durch Dialkylnitrosamine oder deren Metaboliten besonders Karzinome des Respirationstraktes (REZNIK, 1977; ALTHOFF et al., 1978) und des Pankreas hervorgerufen (MILLER et al., 1951; POUR et al., 1975; SAYERS u. ORLOFF, 1976; POUR et al., 1977; TAKAHASHI et al., 1977). Bei Ratten erzeugen sie Tumoren der Leber und des Ösophagus (DRUCKERY et al., 1967), bei Mäusen entstehen Tumoren des Respirationstraktes, des Pharynx und des Ösophagus (DICKHAUS et al., 1977). Andererseits führen beim Syrischen Goldhamster Nitroso-Heptamethylenimin, ein cyclisches Nitrosamin, zu meist bösartigen Neubildungen an Vormagen, Ösophagus, Larynx, Nasenhöhlen und Trachea. In der Rattenlung erzeugt es Bronchuskarzinome (LIJINSKI et al., 1970).

DONTENWILL und MOHR (1962) stellten eine Disposition verschiedener Organe bei verschiedenen Tierarten fest, die sich als dosis- und applikationsunabhängig erwies. Auch lokale Sarkome an der Injektionsstelle werden beschrieben (ALTHOFF et al., 1977). Wenn gutartige Tumoren gefunden werden, so seien diese aufgrund zu kurzer Induktionszeit als Vorläufer von bösartigen zu bewerten (DRUCKERY et al., 1967).

Bei wiederholter Applikation von Nitrosaminen tritt eine Summierung der Einzeleffekte ein. Längere Intervalle zwischen den Injektionen führten zu geringeren karzinogen wirksamen Gesamtdosen (DRUCKERY et al., 1967). DRUCKERY et al. (1961) fanden, daß mit steigender Anzahl der C-Atome in den Seitenketten eines Nitrosamins die erforderliche karzinogene Gesamtdosis zunimmt.

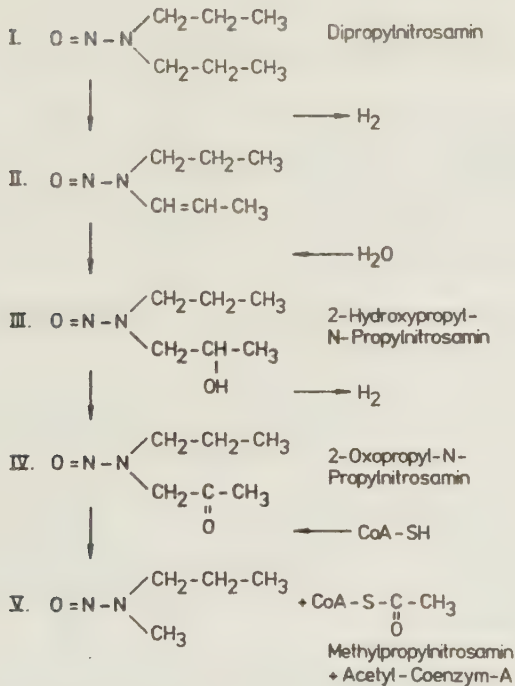
4.3.1. Effekte von Dipropylnitrosamin in Versuchstieren

Die Applikation von Dipropylnitrosamin bewirkt je nach Versuchstier die folgenden Veränderungen:

- Ratte: Hier erzeugt es Leberkrebs. Bei Verminderung der Einzeldosen kommt es zu einer Verbreiterung des Wirkungsspektrums auf Ösophagus und Pharynx und zu einer Abnahme der erforderlichen Gesamtdosis bei Zunahme der Induktionszeit (DRUCKERY et al., 1967).
- Maus: In der Maus erzeugt die Gabe von Dipropylnitrosamin Tumoren im Pharynx, Ösophagus, Vormagen und im Respirationstrakt (DICKHAUS et al., 1977).
- Hamster: Nach Gabe des oben genannten Nitrosamins bilden sich Tumoren der Nasenhöhle und der -nebenhöhlen, des Larynx, der Trachea, der Stammbronchien und der Lunge aus. Vereinzelt sind auch andere Organe befallen (POUR et al., 1973). Mit Metaboliten des Dipropylnitrosamins wurden auch Pankreaskarzinome hervorgerufen (POUR et al., 1975).

4.4. Wirkungsweise von Nitrosaminen

Die Wirkung von Dipropylnitrosamin ist durch zahlreiche Arbeiten untersucht worden. Sie ist jedoch noch nicht restlos geklärt. Nach KRÜGER (1971) wird Dipropylnitrosamin durch beta-Oxidation einer Seitenkette umgebaut (Abb. 51). ALTHOFF et al. (1977) konnten beim



Dipropylnitrosaminabbau (Analog Beta-Oxidation bei Fettsäuren)
[KRÜGER, 1971]

Syrischen Goldhamster nach Gabe von Dipropylnitrosamin im Urin folgende Metaboliten nachweisen:

2-Hydroxypropyl-n-propylnitrosamin	(2-HPPN)
2-Oxopropyl-n-propylnitrosamin	(2-OPPN)
Methylpropylnitrosamin	(MPN)

MPN stellte sich in Mäusen als toxischer heraus als die Ausgangssubstanz (DICKHAUS et al., 1977). ALTHOFF et al. (1977) dagegen stellten fest, daß in Syrischen Goldhamstern die oben aufgeführten Metaboliten bezüglich Rate und Latenzzeit von Respirationstraktstumoren schwächer wirksam waren als Dipropylnitrosamin.

KRÜGER (1973) fand nach Gabe von ^{14}C -markiertem 2-Hydroxypropyl-n-propylnitrosamin ^{14}C -7-Methylguanin in der Rattenleber, und zwar in 50fach höherer Konzentration als sie sich nach Applikation von ^{14}C -markiertem Dipropylnitrosamin nachweisen ließ.

Dipropylnitrosamin greift also über seine Metaboliten in den Nukleinsäurestoffwechsel ein.

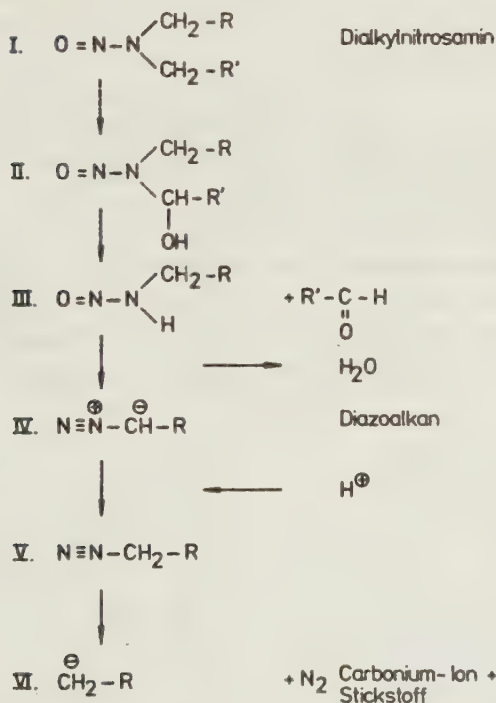
DRUCKERY et al. (1967) vertreten die Diazoalkantheorie:

Nach alpha-Hydroxylierung der Nitrosamine an einer Seitenkette entsteht ein relativ instabiles Produkt, das sich nach Abspaltung des hydroxylierten Alkylrestes spontan zum Diazoalkan umwandelt. Daraus entsteht ebenfalls spontan das direkt alkylierend wirkende Carbonium-Ion (Abb. 52).

Nitrosamine gehören folglich zu den alkylierend wirkenden Karzinogenen.

Bei diesem Stoffwechselweg von Nitrosaminen sind nur für den ersten Reaktionsschritt Hydroxylasen notwendig,

die substrat- und organspezifisch sind. Ab dem Reaktionsprodukt II (Abb. 52) handelt es sich um instabile Substanzen und die nachfolgenden Reaktionen laufen spontan ab. Nach DRUCKERY (1967) entstehen in den Organen mit der höchsten Konzentration an alkylierenden Carbo-
nium-Ionen am ehesten Karzinome. Das jeweilige Organ ist gekennzeichnet durch seinen Gehalt an der spezifischen Hydroxylase, die das zugeführte Nitrosamin um-
bauen kann.



Dialkylnitrosaminabbau (Durch Hydroxylierung am Alpha-C-Atom)
[DRUCKERY, 1967]

ALTHOFF et al. (1977) erzeugten durch Injektion von 1-Acetoxypropylpropylnitrosamin in Syrischen Goldhamstern neben systemischen Tumoren auch eine große Anzahl von Neoplasmen an der Injektionsstelle. Sie erklären es so, daß nur ein Teil des applizierten Nitrosamins in die entsprechende 2-Hydroxy-Verbindung umgewandelt wird und bei Übertritt in die Blutbahn systemische Wirkung entfaltet. Der Großteil bleibe an der Injektionsstelle lokal wirksam.

Nach Gabe einer hepatokarzinogenen Dosis von Dimethylnitrosamin fanden MARGINSON et al. (1976) in der DNA verschiedener Goldhamstergewebe in geringer Konzentration O-6-Methylguanin. Durch die Alkylierung am O-6-Atom des Guanin steht dem benachbarten Stickstoff in 1-Position kein Proton mehr für die Basenpaarung mit Cytosin im Rahmen der Transskription zur Verfügung (LOVELESS, 1969) (Abb. 53A und 53B). Es kommt zur atypischen Basenpaarung mit Adenosinmonophosphat (AMP) oder mit Uridinmonophosphat (UMP) (GERCHMANN u. LUDLUM, 1973). Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß die O-6-Methylguaninbildung einen sehr wichtigen Schritt im Laufe der Karzinogenese durch Dialkylnitrosamine darstellt.

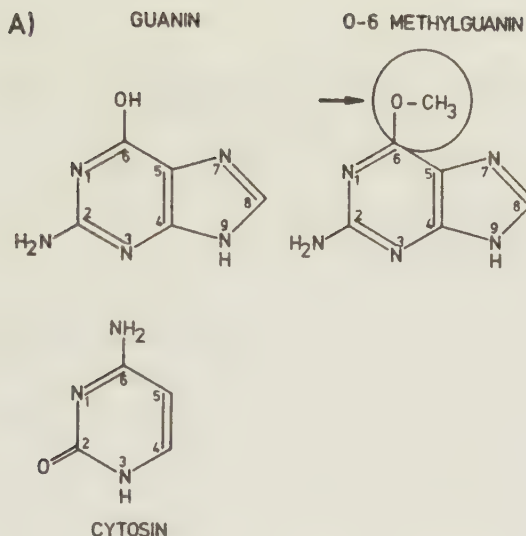


Abb. 53A: Strukturformeln von Guanin, O-6-Methylguanin und Cytosin. Der Pfeil weist auf die Methylierung der für die Basenpaarung des Guanin mit Cytosin wichtigen 6-OH-Gruppe hin, die durch diese Methylierung unmöglich wird (Abb. 53B)

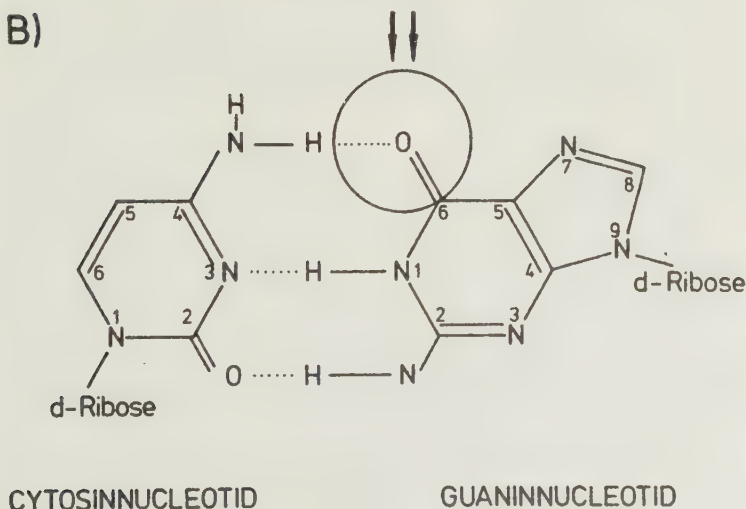


Abb. 53B: Normale Paarung von Guanin mit Cytosin unter besonderem Hinweis auf die Bedeutung der 6-OH-Gruppe des Guanin für diese Bindung (Doppelpfeil). Diese normale Verbindung wird durch die O-6-Methylierung unmöglich gemacht (Abb. 53A)

4.5. Diskussion eigener Ergebnisse

4.5.1. Pankreasveränderungen

Bei den in der Literatur beschriebenen Pankreasveränderungen nach experimenteller Karzinogenese handelt es sich in den meisten Fällen um Adenome und Adenokarzinome, die vom Gangepithel ihren Ausgang nehmen (POUR et al., 1974; ALTHOFF et al., 1976; SAYERS u. ORLOFF, 1976; POUR et al., 1977; TAKAHASHI et al., 1977; POUR, 1978; RÜCKERT et al., 1979). Die hauptsächlich in den Experimenten verwendeten kanzerogenen Substanzen sind N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amin und N-Nitrosobis(2-hydroxypropyl)amin, Derivate des von uns verwendeten Dipropylnitrosamins. Die Latenzzeiten der oben angeführten Alterationen betrugen je nach Dosis 10 - 28 Wochen (POUR et al., 1974, 1975, 1977). Die Entwicklung zum manifesten Adenokarzinom verläuft über successive Veränderungen der duktulären Epithelien. POUR et al. (1977) beschreiben sie in der Reihenfolge: Hypertrophie - Hyperplasie - Atypie - benigne (Adenome) und maligne (Adenokarzinome) Neoplasien. In den so entstandenen Carcinomata in situ ging die nukleäre Polarität der Zellen verloren, die Mitoserate war gesteigert und es bestand ein pleomorphes Zellbild und eine Becherzellmetaplasie. Ferner kam es zu Knospungen des Gangepithels und zu villiformen Proliferationen. Solche Veränderungen sind auch an anderer Stelle beschrieben worden (ELKORT et al., 1975).

REZNIK u. MOHR (1977) beschreiben die Alterationen nach Gabe von Di-Isopropanolnitrosamin im Pankreas des Europäischen Hamsters folgendermaßen:

Fünf Wochen nach Versuchsbeginn traten Fettnekrosen, eine Acinuszellatrophie und eine Becherzellmetaplasie auf, nach fünfzehn Wochen kam es zur Becherzellhypertrophie und periduktalen Indurationen. Am Ende der Versuchsreihe (d.h. beim Tod der Tiere) fanden sich in 14 % Tumoren des Pankreas, jedoch waren Distensionen und Proliferationen des Gangepithels bei 100 % der Versuchstiere nachweisbar.

Neben diesen duktilären Adenomen und Adenokarzinomen beschreiben POUR et al. (1974) eine geringe Anzahl von acinären Adenokarzinomen, die nach Behandlung Syrischer Goldhamster mit N-Nitrosobis(2-hydroxypropyl)amin entstanden.

KLÖPPEL et al. (1980) untersuchten Pankreaten von Syrischen Goldhamstern nach Applikation von N-Nitrosobis(2-hydroxypropyl)amin. Nach einer Versuchsdauer von 20 Wochen und 15 Nitrosamindosen (jeweils 125 mg/kg KG i.g.) fanden sich in allen Tieren proliferative Veränderungen (Präkanzerosen) und invasive duktiläre Karzinome, die hauptsächlich von den Epithelien größerer Gänge oder des gemeinsamen Ganges im Pankreaskopf ausgingen.

Die Autoren beschreiben die wichtigsten Schritte der Karzinogenese wie folgt: fokale Hypertrophien des Gangepithels mit vereinzelter Becherzellmetaplasien und geringgradigen Atypien - papilläre Faltungen und irreguläre Schichtung des Epithels mit manifesten Zellatypien (intraduktales Karzinom) - Einwachsen des atypischen Epithels in einmündende intralobuläre Gänge mit Durchbrechen der Basalmembran und Invasion des periduktalen Gewebes in Form von atypischen tubulären Drüsen. Außerdem beobachteten KLÖPPEL et al. (1980) einige wenige Karzinome, die von den Inseln benachbarten intralobulären Duktuli ausgingen.

Sie ziehen den Schluß, daß das Gangkarzinom des Pankreas von hypertrophiertem Epithel ausgeht, das durch metaplastische Schleimproduktion gekennzeichnet ist und in seinen frühen Stadien das benigne Gegenstück, die papilläre Epithelhyperplasie, imitiert.

Bei unseren Versuchen mit Dipropylnitrosamin fanden wir innerhalb des Zeitraumes von acht Monaten keine manifesten Pankreastumoren. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Untersuchungen überein (DRUCKERY et al., 1967; POUR et al., 1973, 1975; DICKHAUS et al., 1977). Jedoch weisen die licht- und elektronenmikroskopischen Befunde auf Eingriffe des Dipropylnitrosamins in den normalen Ablauf des Zellgeschehens hin.

Die Gänge zeigten nach der Applikation des Nitrosamins direkt in den Ductus pancreaticus (Gruppe I.1.) Veränderungen in Form von vergrößerten Kernen, Polychromasie und Epithelschwellungen. Da diese Befunde auch schon nach zwölf und achtzehn Stunden zu erheben waren, läßt sich eine direkte Wirkung der Substanz vermuten, besonders, da nach längerer Versuchsdauer keine Tendenz zur Verstärkung der Veränderungen erkennbar wurde. Darüber hinaus treten in späteren Stadien papilläre Epithelabfaltungen auf.

Außerdem waren in den Gruppen I.3.2. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, einmal monatlich) nach acht Monaten und I.3.4. (40 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. intraperitoneal, zweimal wöchentlich) nach sechs Wochen in den Gängen polsterförmige Epithelproliferationen und Anisonukleosen aufgetreten. Dasjenige Versuchstier mit intraduktaler Behandlung, das nach sieben Monaten getötet worden ist, hatte in einem Gang eine Becherzellvermehrung. Diese Erscheinungen sind mit den von POUR et al. (1977) beschrieben zu vergleichen.

Des weiteren spielen sich wesentliche Veränderungen am Acinusepithel ab.

Nach Dipropylnitrosamin-Applikation erfolgt eine unterschiedlich starke Mitochondrienschwellung. Sie ist in allen Tieren unabhängig von der Einwirkungszeit zu beobachten. Dabei kann es sich sowohl um eine reaktive Mitochondrienveränderung im Rahmen der durch Dipropylnitrosamin bedingten Stoffwechselstörungen als auch um eine direkte unspezifische toxische Wirkung handeln.

Somit ist bislang festzustellen, daß Dipropylnitrosamin eine innerhalb weniger Stunden einsetzende Sofortwirkung am Gang- und Acinusepithel und eine daran anschließende über Monate nachweisbare Zellveränderung entfaltet. Da sich die Sofort- und Spätveränderungen ultrastrukturell teilweise ähneln, muß davon ausgegangen werden, daß Dipropylnitrosamin sowohl über eine schwächere lokale als auch über eine stärkere allgemeine bzw. systemische Wirkung verfügt.

Die schon lichtmikroskopisch sichtbaren Vesikulierungen und Vakuolisierungen des Acinocyten cytoplasmas entpuppten sich bei elektronenmikroskopischer Betrachtung als Erweiterung der Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums. Auch hierfür wäre eine einfache Zellschädigung eine Erklärung. Erschöpfungsvakuolen treten zum Beispiel als Zeichen der Degeneration auf. Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist jedoch in den Acinocyten unter anderem der Bildungsort der Voreiweiße, die in dem Golgiapparat kondensieren und schließlich als Zymogengranula im Zytoplasma liegen (BECKER, 1973). Da wir im Elektronenmikroskop eine ungewöhnlich hohe Anzahl von Autophagolysosomen entdeckten, die Sekrettröpfchen und membranartige Strukturen enthielten, ist eine Sekretbildungsstörung zu diskutieren.

Außerdem weisen die vielen mangelhaft oder ungleichmäßig gefüllten Granula auf eine Alteration der Enzymproduktion hin. Da wir keine biochemischen Untersuchungen des Pankreassaftes anstellten, können wir keine Aussagen zum quantitativen oder qualitativen Eiweißgehalt des Sekrets machen. Jedoch ist eine Veränderung des für die Enzymsynthese zuständigen genetischen Materials durchaus denkbar, da Dipropylnitrosamin im Körper successive zu einer alkylierend wirkenden Substanz umgewandelt wird (Abb. 51 und 52), die mit Purinbasen reagiert. Jede Veränderung der Nucleinsäuren, von der DNA des Zellkerns über die m-RNA und die für die Translation zuständige t-RNA kann prinzipiell für die Bildung eines fehlerhaften Sekrets mitverantwortlich sein (Abb. 54). Dieses würde als nicht regulär erkannt und von den Lysosomen phagocytiert werden.

Die Zymogengranula sind normalerweise von einer Membran umgeben. Diese fehlte jedoch in etlichen Tieren oder war inkomplett ausgebildet. So ist offenbar zusätzlich zu der Enzymproduktionsstörung eine Alteration der Membranproteinbildung durch Dipropylnitrosamin induziert worden. Normalerweise verläuft die Produktion von Enzym- und Membranprotein synchron. Auf eine Entkopplung der Eiweißsynthese weisen die phagocytierten membranartigen Einschlüsse hin. Dies ist ein Funktionschaden, der jedoch nicht Dipropylnitrosamin-spezifisch ist, da er auch bei entzündlichen Pankreasschäden beobachtet werden kann.

Der lichtmikroskopisch sichtbare, sehr unterschiedliche Sekretgranulagehalt der Acinocyten kann entweder auf einer Störung der Empfänglichkeit der Zelle gegenüber einem Sekretionsreiz beruhen, durch mangelhafte Bildung von suffizientem Sekret oder durch Exkretionshemmung

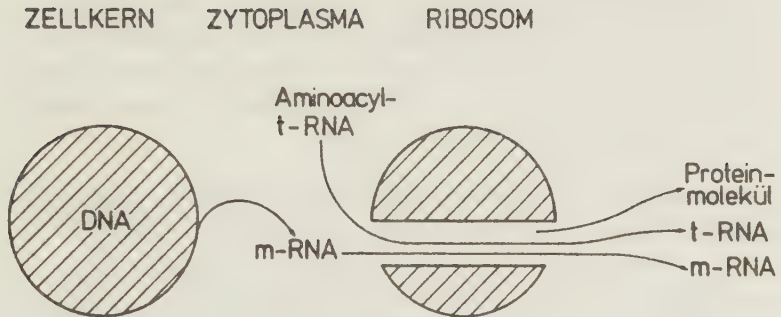


Abb. 54: Normaler Ablauf der Transskription und Translation in einer Zelle. Prinzipiell können Veränderungen der Nukleinsäuren (der DNA, der m-RNA als auch der t-RNA) zur Bildung von fehlerhaften Proteinen führen (Membranproteinen sowie Enzymproteinen)

bedingt sein. Die oben diskutierten elektronenmikroskopischen Beobachtungen der alterierten Zymogengranula sprechen mehr für die letzte Annahme.

Die alterierten Kerne (Vergrößerungen, Hyperchromasie, Anisonukleose) weisen auf einen veränderten Nukleinsäurestoffwechsel hin. Von zwei Ausnahmen abgesehen, waren nur in der Versuchstiergruppe I.1. (10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Aqua pro inj. einmalig intraductal) die Gangepithelien von den Veränderungen be-

2190

troffen. Die Kernveränderungen der Acinocyten traten dagegen in allen Gruppen auf, auch bei systemischer (intraperitonealer) Gabe. Dafür, daß es sich hierbei um keinen lokalen Effekt des Nitrosamins handelt, spricht unter anderem die zehntägige Latenz der Acinuszellkernalterationen bei intraduktaler Anwendung. Ein Zusammenhang dieser morphologisch faßbaren Kernveränderungen mit den fehlerhaft ausgebildeten Zymogengranula ist durchaus denkbar.

Der Versuch, die Kernvergrößerungen mit dem Texturanalyse-System zu quantifizieren und eine eventuelle Tendenz im Laufe der Versuchsdauer festzustellen, scheiterte aus färbe-technischen Gründen. Wiesen die Kerne eine genügende Schwärzung auf dem Bildschirm des Texturanalyse-Systems auf, so waren andere Strukturen bereits zu dunkel, um eine ausreichende Trennung von den Kernen zu ermöglichen. Andererseits ist das Karyoplasma sehr großer Kerne meist recht blaß und hebt sich nicht genügend vom umgebenden Zytoplasma ab. Daraus erklärt sich die Diskrepanz zwischen den in allen Versuchstieren nachweisbaren Einzelkernvergrößerungen (Abb. 11) und der meßtechnisch resultierenden geringen Abnahme der durchschnittlichen Kernfläche. Außerdem reicht bei sehr dicht zusammengelagerten Kernen die Trennschärfe des Gerätes nicht aus, um sie als einzelne Elemente zu zählen.

Hieraus ergeben sich recht gravierende Fehlerquellen, so daß mit der versuchten Hämalalaunfärbung keine annähernd glaubhaften Ergebnisse am Texturanalyse-System erzielt werden konnten. Zu fordern wäre ein Farbstoff, der nur die Zellkerne selektiv dunkel (bei Übertragung in Grautöne) darstellt und mit allen anderen Strukturen möglichst nicht reagiert.

Nach Arbeit an dem Texturanalyse-System unter den gegebenen Parametern lassen sich irgendwelche anscheinend trendhaften Kurvenverläufe als rein zufällig bezeichnen. Deshalb mußte auch auf eine Verbindung der Meßpunkte untereinander verzichtet werden.

4.5.2. Lungenveränderungen

POUR et al. (1973) erzeugten durch subkutane Applikation von Dipropylnitrosamin bei Syrischen Goldhamstern in 12 - 62 % je nach Dosis Lungentumoren. Wie oben ausgeführt (4.3.1.) scheinen beim Hamster in bezug auf die Karzinogenese nach Gabe von Nitrosaminen der Respirationstrakt und die Lungen die Hauptzielorgane zu sein (DONTENWILL u. MOHR, 1962; ALTHOFF et al., 1977; REZNIK, 1977; ALTHOFF et al., 1978). Die von uns beobachteten Veränderungen des Bronchialepithels, wie papilläre Abfaltungen und vorspringende Zellen mit vergrößerten Kernen, dürften also durchaus auf eine spezifische Wirkung des Dipropylnitrosamins zurückzuführen sein, möglicherweise im Sinne von Frühveränderungen einer progressiven Epithelproliferation.

Bei den verwendeten relativ niedrigen Nitrosamindosen ist es verständlich, daß in den untersuchten Zeiträumen in keiner Versuchstiergruppe manifeste Tumoren entstanden sind. Außerdem war das Ziel der Arbeit, Dipropylnitrosamin-bedingte Frühveränderungen zu erfassen. Nach Gabe der bei unseren Experimenten relativ höchsten Dosen in Gruppe I.3.3. (20 mg/kg KG einmal wöchentlich) und Gruppe I.3.4. (40 mg/kg KG zweimal wöchentlich) waren die oben beschriebenen Veränderungen der Bronchial-

schleimhaut dann auch schon nach vier Wochen bzw. bereits nach zwölf Tagen sichtbar, die in den mit niedriger Dosis behandelten Tieren erst nach sieben bis acht Monaten auftraten.

Da wir die Veränderungen sowohl nach lokaler Applikation direkt ins Pankreas wie auch nach intraperitonealer Gabe von Dipropylnitrosamin fanden, kann man eine überwiegend systemische Wirkung vermuten. Ähnlich wie in den Lungen zeigten sich Kernveränderungen - auch bei systemischer (d.h. intraperitonealer) Verabfolgung - am exokrinen Pankreasparenchym und den Ausführungsgängen.

Die in einzelnen Versuchstieren gefundenen Broncho-Bronchiolitiden und Pneumonien sind durch die besondere Exposition der Hamsterlungen gegenüber infiziertem Material bedingt. Diese wird allgemein damit erklärt, daß die Tiere ständig mit ihren Köpfen die Einstreu in den Käfigen durchwühlen. Ob eine entzündliche Reaktion speziell auf das Nitrosamin mitspielt, wie sie bei Ratten beschrieben ist (DONTENWILL u. MOHR, 1962), kann mit den ausgeführten Versuchen nicht geklärt werden.

4.5.3. Weitere Organveränderungen

Die aufgetretenen Peritonitiden und entzündlichen Infiltrate in den Lebern einzelner Tiere sind unspezifischer Natur und versuchstechnisch bedingt. Da wir die Operationen und die intraperitonealen Injektionen unter halbsterilen Bedingungen durchführten, können sich Infektionen eingenistet haben. Außerdem stellte

in den Gruppen mit intraductaler und subseröser Applikation nach Eröffnung der Bauchhöhle die Operationswunde noch für einige Tage einen zusätzlichen möglichen Infektionsweg zur Bauchhöhle dar.

Die Nekrosen des Dünndarms und der Pankreaten sind auf die für so kleine Versuchstiere recht aggressive Operationsmethode, besonders auf die Abklemmung der Leberpforte und die Manipulationen am Dünndarm mit Pinzetten, zurückzuführen. Dafür spricht auch das alleinige Auftreten dieser Nekrosen in den laparotomierten Tieren.

Im Rahmen dieser allgemein häufigen Entzündungen ist die bei einer großen Zahl von Tieren beobachtete Milzhypertrophie als unspezifische Mitreaktion zu interpretieren.

Die in Gruppe II (20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin in Olivenöl zweimal wöchentlich) beobachteten recht grossen Ölgranulome stellen eine Fremdkörperreaktion auf Olivenöl dar, einen chemisch nicht inerten Stoff. Sie traten auch in der Kontrollgruppe II auf, den Hamstern, die mit reinem Olivenöl behandelt worden waren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die morphologischen Frühveränderungen im exokrinen Pankreas des Syrischen Goldhamsters nach Applikation des Kanzerogens Dipropyl-nitrosamin licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Wir bildeten mehrere Versuchstiergruppen mit unterschiedlichen Arten der Applikation:

- Gruppe I.1. (33 Hamster): 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin
in Aq. inj. intraductal,
einmalig
- Gruppe I.2. (16 Hamster): 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin
in Aq. inj. subserös,
einmalig
- Gruppe I.3.1. (2 Hamster): 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin
in Aq. inj. intraperitoneal,
einmal wöchentlich
- Gruppe I.3.2. (9 Hamster): 10 mg/kg KG Dipropylnitrosamin
in Aq. inj. intraperitoneal,
einmal monatlich
- Gruppe I.3.3. (10 Hamster): 20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin
in Aq. inj. intraperitoneal,
einmal wöchentlich
- Gruppe I.3.4. (15 Hamster): 40 mg/kg KG Dipropylnitrosamin
in Aq. inj. intraperitoneal,
zweimal wöchentlich
- Gruppe II. (7 Hamster): 20 mg/kg KG Dipropylnitrosamin
in Olivenöl intraperitoneal,
zweimal wöchentlich

Gruppe III. (5 Hamster):

1 Hamster: 1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in
Aq. inj. intraductal, einmalig

4 Hamster: 1 g/kg KG Dipropylnitrosamin in
Aq. inj. intraperitoneal, einmalig

Kontrollgruppe I. (5 Hamster):

0,3 ml reines Aq. inj. intra-
peritoneal, einmal wöchentlich

Kontrollgruppe II. (3 Hamster):

0,3 ml reines Olivenöl intra-
peritoneal, einmal wöchentlich.

Des weiteren benutzten wir 3 Hamster, die ohne jegliche
Behandlung blieben, zum Vergleich bei den Kernmessungen.

Die Versuchsdauer betrug zwischen 2 Minuten und 8 Monaten.

Die Operationen und die intraperitonealen Injektionen
führten wir halbsteril durch. Neben der lichtmikrosko-
pischen und der elektronenmikroskopischen Untersuchung
wurden die Größen der Acinusepithelkerne mit dem Textur-
Analyse-System der Firma Leitz bestimmt.

Es existieren zahlreiche Publikationen über die Induk-
tion von Karzinomen mit Hilfe von Nitrosaminen bei ver-
schiedenen Versuchstierarten. Die Organverteilung ist
von Spezies zu Spezies und je nach Nitrosaminderivat
unterschiedlich. Wir suchten speziell nach epithelialen
Frühveränderungen des exokrinen Pankreas. Außerdem wur-
den die Organe Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz, Magen,
Dünn- und Dickdarm und die Kopfspeicheldrüse licht-
mikroskopisch auf eventuelle pathologische Veränderun-
gen hin untersucht.

Es fand sich bei keinem der 97 mit Dipropylnitrosamin
behandelten Tiere innerhalb des Zeitraumes von 8 Monaten

ein Tumor, weder im Pankreas noch in einem der übrigen oben genannten Organe.

Die in der Literatur beschriebenen Pankreasveränderungen nach Nitrosamingabe spielten sich in den kleinen und mittleren Ausführungsgängen ab. Wir stellten eindeutig bei 5 Tieren in einigen Gängen Epithelveränderungen in Form von polsterförmigen Epithelproliferationen, papillären Abfaltungen mit Anisonukleose und Becherzellvermehrung fest. Überwiegend stellten sich jedoch im Gegensatz zu anderen Nitrosaminderivaten in unseren Versuchstieren azinäre epitheliale Veränderungen dar.

Die schon lichtmikroskopisch sichtbaren Vesikulierungen des Cytoplasmas wurden elektronenoptisch als Auftreibungen des rauhen endoplasmatischen Retikulums identifiziert. Außerdem imponierten die Zymogengranula durch ihre stark unregelmäßige Form und unterschiedlichen Füllungszustand in ein und derselben Zelle. Elektronenmikroskopisch stellten wir Fehlbildungen der Granulamembranen fest. Zahlreiche Autophagolysosomen im Acinocyten cytoplasma, die membranartige Strukturen und zum Teil Sekret enthielten, wiesen auf Störungen der Eiweißsynthese hin.

Aus all diesen morphologischen Beobachtungen kann man schlußfolgern, daß das Dipropylnitrosamin bzw. eines seiner Stoffwechselprodukte als alkylierendes Agens die Nukleinsäuren (DNA, m-RNA oder t-RNA) und damit deren Funktion bei Transskription und Translation so verändert, daß pathologische Proteine synthetisiert werden, die dann, als nicht normal erkannt, den Autophagolysosomen zum Opfer fallen.

Auch die morphologisch faßbaren Veränderungen der Acinocytenkerne wie Vergrößerungen, Hyperchromasien, Anisonukleose, die sowohl bei lokaler intraduktaler und subseröser als auch bei systemischer intraperitonealer Applikation auftraten, könnten auf einen alterierten Nukleinsäurestoffwechsel hinweisen. Dafür, daß es sich nicht um einen lokalen Effekt des Dipropylnitrosamins handelt, spricht die 10tägige Latenzzeit der Befunde. Die Quantifizierung der Kernvergrößerungen mit dem Texturanalyse-System scheiterte aus färbetechnischen Gründen.

Aus der Literatur geht hervor, daß durch Dipropylnitrosamin beim Syrischen Goldhamster Lungentumoren erzeugt werden können. Bei unseren lichtmikroskopischen Untersuchungen dieses Organs stellten wir papilläre Abfaltungen und vorspringende Zellen mit vergrößerten Kernen im Bronchialepithel fest. Diese Veränderungen traten sowohl nach lokaler als auch nach systemischer Applikation auf und lassen eine ähnliche Genese wie die beschriebenen Pankreasveränderungen vermuten.

Die Beobachtungen an den übrigen Organen beschränkten sich auf unspezifische meist entzündliche Reaktionen besonders des Dünndarm, der Milz und in einigen Fällen auch der Leber.

Insgesamt lassen unsere morphologischen Untersuchungen den Schluß zu, daß Dipropylnitrosamin über Metaboliten den Nukleinsäurestoffwechsel verändert und über diesen Weg Einfluß auf die Proteinsynthese, d.h. Membran- und Enzymproteine in den Acinusepithelien, und Gangepithelproliferation nimmt.

6. LITERATURÜBERSICHT

- ABC Chemie Bd. 2
Verlag Harri Deutsch (1970)
- ALBERTINI von, A.: erg. und bearb. von F.C. ROULET
Histologische Geschwulstdiagnostik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
- ALTHOFF, J., C. GRANDJEAN, B. GOLD:
The Effect of 1-Methoxypropylpropyl-
nitrosamine in Syrian Golden Hamsters
Z. Krebsf. 90, 3, 215-219 (1977)
- ALTHOFF, J., C. GRANDJEAN, B. GOLD:
Carcinogenic Effects of s.c. Adminis-
tered N-Nitroso-2,6-Dimethylmorpholine
in Syrian Golden Hamsters
J. Natl. Cancer Inst. 60, 1, 197-199
(1978)
- ALTHOFF, J., C. GRANDJEAN, P. POUR, B. BERTRAM:
Comparison of the Effects of beta Oxi-
dized Dipropylnitrosamine Metabolites
Administration at Equimolar Doses to
Syrian Hamsters
Z. Krebsf. 90, 2, 141-148 (1977)
- ALTHOFF, J., C. GRANDJEAN, P. POUR, B. GOLD:
Local and Systemic Effects of 1-Acetoxy-
propylpropylnitrosamine in Syrian Golden
Hamsters
Z. Krebsf. 90, 2, 127-140 (1977)
- ALTHOFF, J., P. POUR, L. MALICK, R.B. WILSON:
Pancreatic Neoplasms Induced in Syrian
Golden Hamsters
I. Scanning Electron Microscopic Obser-
vations
Amer. J. Path. 83, 3, 517-530 (1976)
- BECKER, V.: Bauchspeicheldrüse
in: W. DOERR, G. SEIFERT, E. UEHLINGER
Spezielle Pathologie Bd. 6
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1973)

- BIRKMAYER, G.D.: Viren und menschliche Karzinogenese
Wiener Med. Wschr. 127, 703-706 (1977)
- BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie und Ätiologie
Verlag Urban und Schwarzenberg,
München, Berlin, Wien (1975)
- CORALLINI, A., G. ALTAVILLA, M.G. CECCHETTI, G. FABRIS,
M.P. GROSSI, P.G. BALBONI, G. LANZA,
G. BARBANTI-BRODANO:
Ependymomas, Malignant Tumors of Pan-
creatic Islets and Osteosarcomas Induced
in Hamsters by BK-Virus, a Human Papova-
Virus
J. Natl. Cancer Inst. 61, 375-383 (1978)
- DICKHAUS, S., G. REZNIK, U. GREEN, M. KETKAR:
The Carcinogenic Effects of beta Oxi-
dized Dipropylnitrosamine in Mice
I. Dipropylnitrosamine and Methyl-
Propylnitrosamine
Z. Krebsf. 90, 3, 253-258 (1977)
- DONTENWILL, W., U. MOHR:
Die organotrope Wirkung der Nitrosamine
Z. Krebsf. 65, 2, 166-167 (1962)
- DRUCKERY, H., R. PREUSSMANN, S. IVANKOVIC:
Chemische Konstitution und karzinogene
Wirkung bei Nitrosaminen
Naturwiss. 48, 1, 134-135 (1961)
- DRUCKERY, H., R. PREUSSMANN, S. IVANKOVIC, D. SCHMÄHL:
Organotrope karzinogene Wirkung bei
65 verschiedenen Nitrosoverbindungen
an BD-Ratten
Z. Krebsf. 69, 103-201 (1967)
- DRUCKERY, H., P. STEINHOFF, R. PREUSSMANN, S. IVANKOVIC:
Krebserzeugung durch eine einmalige
Dosis von Methylnitrosoharnstoff und
verschiedenen Dialkylnitrosaminen
Naturwiss. 50, 20, 735 (1963)
- EDER, M., P. GEDIK: Fortführg. des Buches von H. HAMPERL
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie
und der Pathologischen Anatomie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1977)

- EDMONDSON, H.A., B. HENDERSON, B. BENTON:
Leberzelladenome unter der Einnahme
oraler Kontrazeptiva
New Engl. J. Med. 294, 470-472 (1976)
- ELKORT, R.J., A.H. HANDLER, P.J. MOZDEN:
Preneoplastic Changes in Rabbit Pan-
creatic Ductcells Produced by Dimethyl-
hydrazine
Intern. J. Cancer 16, 5, 810-818 (1975)
- ELKORT, R.J., A.H. HANDLER, D.L. WILLIAMS:
Early Neoplasia of Rabbit Pancreatic
Ductal Cells Induced by Dimethylhydrazine
Cancer Res. 35, 8, 2292-2293 (1975)
- FISCHER, W.:
Die Ätiologie der Geschwülste
in: F. BÜCHNER, E. LETTERER, F. ROULET
Handbuch der Allgemeinen Pathologie
Bd. VI/3 Geschwülste
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1956)
- GERCHMAN, L.L., D.B. LUDLUM:
The Properties of O-6-Methylguanine in
Templates for RNA-Polymerase
Biochem. Biophys. Acta 308, 310-316 (1973)
- HABS, M., D. SCHMÄHL: Karzinogene Substanzen in der Nahrung
Inn. Med. 6, 237-249 (1979)
- HECKER, E.:
Carcinogenesis and Cocarcinogenesis
in: H.-W. ALTMANN, F. BÜCHNER, H. COTTIER
Handbuch der Allgemeinen Pathologie
Bd. VI/6 Geschwülste II
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1975)
- HOLLE, G.:
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie
Gustav Fischer Verlag, Jena (1967)
- KAICK van, G., H. BECKENBACH:
Thorotrast-Paravasate und ihre Spätfol-
gen nach Karotisangiographie
Angiographie und ihre Fortschritte,
Arbeits- und Fortbildungstagung
7.-9. Mai 1970 in Baden-Baden
Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

- KAICK van, G., P. DRINGS, H. LOHÖLTER:
Chronische myeloische Leukämie 27 Jahre
nach Thorotrastinkorporation
Strahlentherapie 145, 582 (1973)
- KAICK van, G., D. LORENZ, P. DRINGS:
Erkrankungen des Knochenmarks bei
Thorotrastträgern
Verh. dt. Ges. Inn. Med. 79, 396 (1973)
- KAICK van, G., D. LORENZ, I. DRINGS:
Special Clinical Findings among Thoro-
trast Patients
Risß-Report 294, 163 (1973)
- KAICK van, G., H. MUTH, D. LORENZ, A. KAUL:
Malignancies in German Thorotrast
Patients and Estimated Tissue Dose
Hlth. Phys. (1977)
- KAICK van, G., T. OEFTERING, W. WENZ:
Urologische Spätschäden bei Thorotrast-
paravasaten im Leistenbereich
Radiologie 14, 182 (1974)
- KLIETMANN, W.:
Viren als Krebserreger
Dt. Med. Wschr. 101, 117-123 (1976)
- KLÖPPEL, G., G. BOMMER, K. RÜCKERT, G. SEIFERT:
Intraductal Proliferation in the Pan-
creas and its Relationship to Human and
Experimental Carcinogenesis
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.
387, 2, 221-233 (1980)
- KRÜGER, F.W.:
Metabolismus von Nitrosaminen in vivo. I
Z. Krebsf. 76, 2, 145-154 (1971)
- KRÜGER, F.W.:
Metabolism of Nitrosamines in vivo. II
Z. Krebsf. 79, 2, 90-97 (1973)
- KÜNG, L.G.:
Hypernephroides Karzinom und Karzinome
der ableitenden Harnwege nach Phenacetin-
abusus
Schweizer Med. Wschr. 106, 47-51 (1976)

- LENNERT, K.: Malignant Lymphomas other than Hodgkin's Disease
in: O. LUBARSCH, F. HENKE,
fortgef. von R. RÖSSE
hrsg. von E. UENLINGER
Handbuch der Speziellen Pathologischen
Anatomie und Histologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1978)
- LENNERT, K., H. KNECHT, M. BURKERT:
Vorstadien maligner Lymphome
Verh. dt. Ges. Path.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1979)
- LEVITT, M.H., C.C. HARRIS, R. SQUIRE, S. SPRINGER, M. WENK,
M. MOLLELO, D. THOMAS:
Experimental Pancreatic Carcinogenesis.
I. Morphogenesis of Pancreatic Adenocar-
cinoma in the Syrian Golden Hamster
Induced by N-Nitrosobis(2-hydroxy)propyl-
amine (DIPN, DHPN)
Amer. J. Path. 88, 1, 5-15 (1977)
- LIJINSKI, W., A. FERRERO, R. MONTESANO, C.E.M. WENYON:
Tumorigenicity of Cyclic Nitrosamines
in Syrian Golden Hamsters
Z. Krebsf. 74, 185-189 (1970)
- LOVELESS, A.: Possible Relevance of O-6-Alkylation of
Desoxyguanosine to the Mutagenicity of
Nitrosamines and Nitrosamides
Nature 223, 206-207 (1969)
- MARGINSON, J.P., J.M. MARGINSON, R. MONTESANO:
Methylated Purines in the DNA of Various
Syrian Golden Hamster Tissues after Ad-
ministration of a Hepatocarcinogenic
Dose of Dimethylnitrosamine
Biochem. J. 157, 3, 627-634 (1976)
- MEISSNER, A., S. WARREN: Neoplasms
in: W.A.D. ANDERSON
Pathology Vol. I
The C.V. Mosby Company, St. Louis (1971)
- MILLER, J.R., A.H. BAGGENSTOSS, M.W. COMFORT:
Carcinoma of the Pancreas. Effect of
Histological Type and Grade of Malignancy
on its Behavior
Cancer 4, 2, 233-241 (1951)

- MILLER, R.W.: Environmental Causes of Cancer in Childhood
Adv. Pediatrics 25, 97-119 (1973)
- MORGAN, R.G.H., K.G. WORMSLEY:
Progress Report: Cancer of the Pancreas
Gut 13, 580-596 (1977)
- NEUMÜLLER, O.A.: Römpps Chemie Lexikon
Franckh'sche Verlagshandlung (1974)
- OLSON, H.M., C.C. CAPEN:
Virus Induced Animal Model of Osteosarcoma in the Rat
Amer. J. Path. 86, 437-458 (1977)
- POUR, P.: Islet Cells as a Component of Pancreatic Ductal Neoplasms
Amer. J. Path. 90, 2, 295-306 (1978)
- POUR, P., J. ALTHOFF, F.W. KRÜGER, A. CARDESA, U. MOHR:
A New Approach for Induction of Pancreatic Neoplasms
Cancer Res. 35, 8, 2259-2263 (1975)
- POUR, P., J. ALTHOFF, F.W. KRÜGER, U. MOHR:
A Potent Pancreatic Carcinogen in Syrian Golden Hamsters: N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amine
J. Natl. Cancer Inst. 58, 5, 1449-1453 (1977)
- POUR, P., J. ALTHOFF, D. NAGEL:
Induction of Epithelial Neoplasms by Local Application of N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amine and N-Nitrosobis(2-acetoxypentyl)amine (BHP and BAP)
Cancer Letters 3, 3-4, 109-113 (1977)
- POUR, P., J. ALTHOFF, M. TAKAHASHI:
Early Lesions of Pancreatic Ductal Carcinoma in the Hamster Model
Amer. J. Path. 88, 2, 291-308 (1977)
- POUR, P., F.W. KRÜGER, J. ALTHOFF, A. CARDESA, U. MOHR:
Cancer of the Pancreas Induced in the Syrian Golden Hamster
Amer. J. Path. 76, 2, 349-358 (1974)

- POUR, P., F.W. KRÜGER, A. CARDESA, J. ALTHOFF, U. MOHR:
Carcinogenic Effect of Di-n-Propyl-
nitrosamine in Syrian Golden Hamsters
J. Natl. Cancer Inst. 51, 3, 1019-1027
(1973)
- POUR, P., U. MOHR, A. CARDESA, J. ALTHOFF, F.W. KRÜGER:
Pancreatic Neoplasms in an Animal Model:
Morphological, Biological and Comparative
Studies
Cancer 36, 379-389 (1975)
- REZNIK, G.: Experimentelle Karzinogenese im Respirationstrakt (am Modell des Europäischen Feldhamsters)
Fortschr. Med. 95, 43, 2627-2631 (1977)
- REZNIK, G., U. MOHR: Effect of Di-Isopropanolnitrosamine in European Hamsters
Brit. J. Cancer 36, 4, 479-486 (1977)
- RICHTER, K.: Thorotrastose und Sklerodermie - Koinzidenz oder Kausalität
Inn. Med. 4, 276-280 (1977)
- RÜCKERT, K., E. KLINK, G. KLÖPPEL:
Experimentell induzierte Pankreas-
karzinome nach Choledochojejunostomie
Langenbecks Arch. Chir. 348, 261-268
(1979)
- RÜDIGER, H.W.: Genetisch bedingte Risikofaktoren für maligne Tumoren beim Menschen
Dt. Med. Wschr. 103, 77-84 (1978)
- SANDRITTER, W., G. BENEKE:
Allgemeine Pathologie
FK Schattauer Verlag, Stuttgart,
New York (1974)
- SAYERS, H.J., M.J. ORLOFF:
Development of an Animal Model of
Pancreatic Cancer
Surgical Forum 27, 62, 456-458 (1976)
- SCHMÄHL, D.: Kanzerogene Substanzen
Dt. Ärzteblatt 2, 89-92 (1977)

- SCHMÄHL, D., M. HABS, S. IVANKOVIC:
Carcinogenesis of N-Nitrosodiethyl-
amine in Chickens and Domestic Cats
Intern. J. Cancer 22, 5, 552-557 (1978)
- SINDELAR, W.F., J. COSTA, A.S. KETCHAM:
Osteosarcoma Associated with Thorotrast
Administration: Report of Two Cases and
Literature Review
Cancer 42, 6, 2604-2609 (1978)
- SOLHEIM, O.P.:
Die Entwicklung von Osteosarkomen bei
Ratten nach Bestrahlung
Acta Radiol. (Stockholm) Ther. Phys.
Biol. 16, 433-446 (1977)
- SUGANO, H.:
Potential Viral Etiology of Human Tumors
in: H.-W. ALTMANN, F. BÜCHNER, H. COTTIER
Handbuch der Allgemeinen Pathologie
Bd. VI/6 Geschwülste II
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York (1975)
- TAKAHASHI, M., P. POUR, J. ALTHOFF, T. DONNELLY:
Sequential Alterations of the Pancreas
During Carcinogenesis in Syrian Golden
Hamsters by N-Nitrosobis(2-oxopropyl)-
amine
Cancer Res. 37, 12, 4602-4607 (1977)
- VERHAAK R.L.O.M., A.E. HARMSÉN, A.J.M. van UNNIK:
Über die Häufigkeit von Tumorentstehung
in einer Thorotrastniere
Cancer (Philad.) 34, 2061-2068 (1974)
- VIRCHOW, R.:
Die krankhaften Geschwülste
Berlin (1863)

Herrn Prof. Dr. med. Volker B e c k e r , Direktor
des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-
Nürnberg, danke ich herzlich für die Bereitschaft,
die Institutseinrichtungen für die Arbeit zur Verfü-
gung zu stellen.

Herrn Dr. med. habil. Klaus R i c h t e r , Privat-
dozent am Pathologischen Institut der Universität
Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Überlassung des
Themas und seine jederzeitige freundliche Hilfe und
Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Frl. Inga Stephan, chem. MTA am Pathologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg, bin ich für die
Hilfe bei labortechnischen Problemen dankbar.

LEBENS LAUF

- 1955 wurde ich am 18. April als einziges Kind von Frau Hildegard Becker, geb. Bollmann, und dem Baumwollklassierer Wilhelm Becker in Bremen geboren.
- 1962 wurde ich eingeschult und wechselte nach vier Jahren Grundschule
- 1966 auf das "Gymnasium am Leibnizplatz" in Bremen über. Nach Beendigung des 10. Schuljahres ging ich
- 1971 für ein Jahr als Austauschschüler in die USA nach Charlotte, North Carolina. Im Sommer
- 1972 graduierte ich an der "Independence"-Senior-High-School. Nach meiner Rückkehr nach Bremen besuchte ich noch zwei weitere Jahre das "Gymnasium am Leibnizplatz".
- 1974 bestand ich das Abitur. Im Herbst trat ich meinen Pflichtwehrdienst an, von dem ich nach sechs Monaten freigestellt wurde, da mir zum Sommersemester
- 1975 ein Studienplatz in Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg zugewiesen wurde.
- 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung,
- 1978 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und
- 1980 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Im Oktober
- 1981 beendete ich mein Medizinstudium mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

